Ueber die Isomerieverhältnisse bei Derivaten des 7-Methyl- und 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazols

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät der Philipps-Universität

zu Marburg

vorgelegt von

Johannes Conrad

aus Cottbus

Marburg 1928

Druck: Graphische Kunstanstalt Albert Heine, Cottbus

Von der Philosophischen Fakultät der Universität Marburg
als Dissertation angenommen am 28. Februar 1928.

Berichterstatter: Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. K. v. Auwers.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. März 1928.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

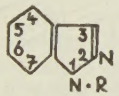
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556026_0118

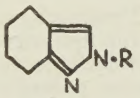
Theoretischer Teil.

A. Ueber Derivate des 7-Methyl-tetrahydroindazols.

In einer Reihe von Untersuchungen sind von K. v. Auwers und seinen Schülern[1]) die Isomerieverhältnisse bei Pyrazolen selbst und bei den mit aromatischen und hydroaromatischen Kernen kondensierten Pyrazolen eingehend studiert worden. In fast allen Fällen war es gelungen, strukturisomere N-Alkylderivate aufzufinden, deren Isomerie lediglich auf Bindungsverschiedenheit im Sinn der Formeln

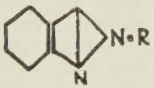


1-Derivat



2-Derivat

beruht. Die alte Formel mit einem Dreiring



war auf Grund spektrochemischer Untersuchungen als unzutreffend erkannt worden[2]).

Von den Tetrahydroindazolen waren das Tetrahydroindazol selbst[3]) und das 5-Methyl-[4]), 7-Methyl-[5]) und das 4.6-Dimethyl-homologe[6]) untersucht worden.

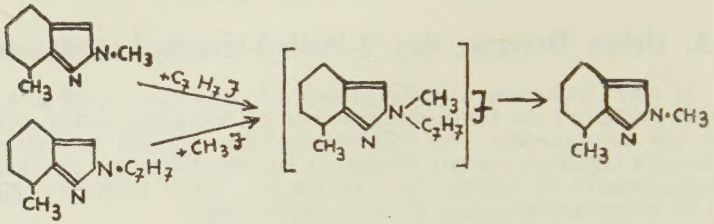
Eine Ausnahmestellung nahm nur das 7-Methyl-tetrahydroindazol ein, bei dem nur die am Stickstoff in 2-Stellung alkylierten Derivate aufgefunden wurden. Von den Phenyl-derivaten hatte man dagegen beide

---

[1]) B. 53, 1179, 1211; B. 55, 1112, 1139, 3880.
[2]) A. 437, 65.
[3]) Buschmann, Diss. 1922 (Marburg); A. 435, 277.
[4]) Wittekindt, Diss. 1923 (Marburg); A. 444, 195.
[5]) Heidenreich, Diss. 1923 (Marburg); A. 435, 277.
[6]) v. Saß, Diss. 1924 (Marburg); A. 444, 195.

Isomere erhalten. Das Fehlen der 1-Alkyl-derivate sollte durch die dem 1-Stickstoff benachbarte 7-Methyl-Gruppe bedingt sein.

Heidenreich hatte auch die Bildung und Spaltung der quartären Salze dieses Hydroindazols nicht völlig aufklären können. Er hatte nämlich sowohl aus dem 2-Methyl-tetrahydroindazol mit Benzyljodid, als auch aus dem 2-Benzyl-tetrahydroindazol mit Jodmethyl dasselbe quartäre Salz vom Schmelzpunkt 175° erhalten. Die Spaltung dieses Salzes lieferte nur das 2-Methyl-indazol, das durch sein Pikrat identifiziert wurde. Heidenreich erklärt dies merkwürdige Verhalten durch die Annahme, daß in diesem Falle der Alkylrest sich an das schon alkylierte Stickstoffatom anlagert:



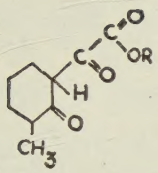
Bei der Untersuchung Heidenreichs blieb immerhin die Frage offen, ob die von ihm angewandten Methoden zur Konstitutionsbestimmung seiner 2-Alkyl-derivate völlig eindeutige Schlüsse gestatteten und, wollte man noch weiter gehen, ob die erhaltenen Körper frei von den isomeren 1-Alkyl-derivaten waren, die vielleicht der Beobachtung entgangen waren.

An Hand weiterer Untersuchungen mußte also versucht werden, auf eindeutige Weise diese Frage zu entscheiden. Vorliegende Arbeit hatte daher zur Aufgabe, die Isomerierverhältnisse beim 7-Methyl-tetrahydroindazol klarzulegen und, soweit dies nötig sein sollte, frühere Beobachtungen richtig zu stellen.

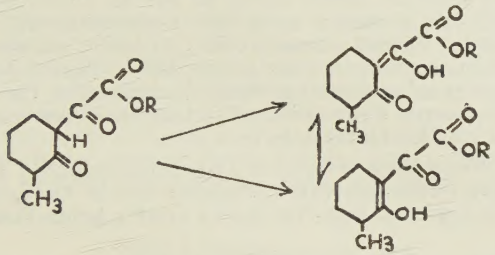
Als Ausgangsmaterial diente das 1-Methyl-cyklohexanol-(2), das bei 50—60° mit Beckmannscher Mischung zum 1-Methyl-cyklohexanon-(2) oxydiert wurde. Nach einer Vorschrift von Kötz [1]) wurde dieses Hexanon mit Oxalester kondensiert. Es entstand dabei zunächst das Natriumsalz vom 1-Methyl-cyklohexanon-(2)-oxalsäureester-(3), das in wässriger Lösung durch Ausäthern von unveränderten Ausgangsstoffen und ätherlöslichen Nebenprodukten befreit wurde. Der durch Ansäuern und Ausäthern der wässrigen Lösung gewonnene freie Ester ließ sich nicht weiter reinigen, da er bei der Destillation — selbst im Vakuum — Kohlenoxyd abspaltet.

Mit Hydrazinhydrat trat in alkoholischer Lösung ziemlich rasch Ringschluß ein zum 7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäureester. Nach der Vakuumdestillation stellte dieser Ester ein äußerst zähes Oel vom $S.P._{12}$: 186° dar, das erst nach langem Stehen zu einem kristallinen Produkt vom Schmp. 87—88° erstarrte.

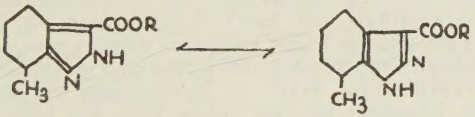
[1]) A. 342, 414; A. 348, 94.



Der Hexanon-oxalsäureester ist ein Diketon und daher befähigt, sich nach zwei Seiten hin in ein Enol zu verwandeln. Welche Richtung bevorzugt wird, ist nicht sicher zu entscheiden, da in beiden Fällen dieselbe Anzahl konjugierter Doppelbindungen auftritt. Es ist wohl wahrscheinlich, daß beide Formen sich im Gleichgewicht befinden werden:



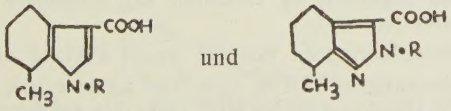
Der durch Ringschluß daraus entstehende Tetrahydroindazolester wird daher wohl auch ein im Gleichgewicht befindliches Gemisch zweier Formen darstellen:



Isomerie wird aber nach bekannten Analogien erst dann in Erscheinung treten, wenn der Imidwasserstoff substituiert ist.

Nach oben Gesagtem war vorauszusehen, daß man beim Alkylieren sowohl 1-Derivate als auch 2-Derivate erhalten würde. In der Tat gelang es leicht, beide Methyl-, Aethyl- und Benzyl-Isomere darzustellen.

Der Tetrahydroindazolester wurde zu diesem Zwecke mit Natriumalkoholat und Halogenalkyl unter Quecksilberverschluß gekocht, bis die Lösung neutral war. Nach der Aufarbeitung wurde der alkylierte Ester im Vakuum destilliert. Der langsam ansteigende Siedepunkt zeigte in jedem Falle schon deutlich an, daß ein Gemisch der Isomeren vorlag. Das Estergemisch wurde verseift und lieferte so ein Gemisch der isomeren Säuren.



Nach der Esterifizierungsregel von V. Meyer, nach der Orthosubstituenten beiderseits der Carboxylgruppe die Veresterung unmöglich machen oder wenigstens erschweren, mußte nur die in 1-Stellung alkylierte Säure sich mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure verestern lassen. Bei Anwendung dieser Methode erzielte man quantitative Trennung der

isomeren Säuren. Beim Erhitzen über 200° spalten diese Säuren leicht Kohlendioxyd ab und liefern auf diese Weise N-alkylierte Tetrahydroindazole.

In allen Fällen erhielt ich so die beiden Isomeren in ungefähr gleichem Verhältnis.

v. Auwers und Heidenreich hatten das 1-Methyl-3-oxymethylen-hexanon-(2) mit Hydrazin kondensiert und das erhaltene 7-Methyltetrahydroindazol alkyliert. Immer hatten sie nur die 2-Derivate erhalten. Zu demselben Ergebnis hatten auch die Kondensationen von Oxymethylenketon mit Alkylhydrazinen geführt. Ließen sie aber Phenylhydrazin einwirken, so erhielten sie neben dem 2-Phenyl-derivat auch das 1-Phenyl-derivat in wechselnden Mengeverhältnissen. Eine Trennung gelang ihnen in diesem Falle durch Perchlorsäure, mit der nur das 1-Phenyl-derivat ein Perchlorat lieferte.

In analoger Weise hatte Buschmann beim einfachen Tetrahydroindazol Alkyl- und Phenyl-derivate hergestellt und im Gegensatz zu den Ergebnissen v. Auwers' und Heidenreichs beide Isomeren darstellen können.

Für den völlig anderen Reaktionsverlauf konnte man nur die in 7-Stellung befindliche Methylgruppe verantwortlich machen, was wiederum das Auftreten der beiden Phenylderivate nicht erklären konnte.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit stellte ich schließlich fest, daß die Pikrate des 2.7-Dimethyl- und des 7-Methyl-2-aethyl-hydroindazols um 3—4° höher schmolzen, als früher gefunden worden war. Dies veranlaßte mich, die Löslichkeitsunterschiede der isomeren Pikrate vom aethylierten 7-Methyl-tetrahydroindazol näher zu untersuchen, im besonderen auch festzustellen, ob 1-Isomere leichter löslich sind, wie bisher angenommen worden war.

Ich stellte zunächst fest, daß gerade die 2-Isomeren in absolutem Aether leicht löslich sind, und zwar ungefähr dreimal so leicht wie die entsprechenden 1-Isomeren. Nachdem ich weiter durch fraktionierte Kristallisation aus Aether ein künstlich hergestelltes Gemisch beider Isomeren glatt trennen und damit obige Löslichkeitsproben bestätigen konnte, versuchte ich das von Heidenreich dargestellte, angeblich reine Pikrat des 2-Aethyl-tetrahydroindazols auf seine Reinheit zu prüfen. Die Vermutung, daß es auch das isomere Pikrat enthielt, bestätigte sich dabei.

Ein Versuch, auch das von früher her vorhandene Präparat des Pikrats vom 2-Methyl-tetrahydroindazol in gleicher Weise zu zerlegen, führte zu keinem Ergebnis, da vielleicht das 1-Isomere in zu geringer Menge darin enthalten war.

Von den Benzylderivaten konnten keine Pikrate erhalten werden.

Damit ist eindeutig erwiesen, daß Heidenreich ebenfalls schon die 1-Derivate in Händen gehabt, aber nicht als solche erkannt hat.

N-Methyl-derivate.

Die Methylierung erfolgte durch Kochen mit Methyljodid und Natriummethylat unter Quecksilberverschluß. Der durch Verseifen und

Wiederverestern mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure gewonnene 1-Methylester siedet unter 10 mm Druck bei 186° und ist zähflüssig.

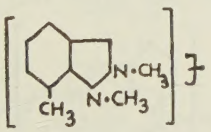
Die 1-Methyl-carbonsäure kristallisiert aus Wasser in feinen Nädelchen, die bei 169,5—170,5° schmelzen. Durch Kohlendioxydabspaltung entstand daraus die freie Base, das 1.7-Dimethyl-tetrahydroindazol vom Sdp. 111—112° unter 11 mm Druck. In ätherischer Lösung fiel mit der berechneten Menge Pikrinsäure sofort ein hellgelbes Pikrat vom Schmp. 155,5—156° aus.

Die nicht veresterte 2-Methyl-carbonsäure ließ sich nach vielem Bemühen umkristallisieren. Sie schmilzt unscharf bei 130—131° und ist im Gegensatz zur 1-Methyl-carbonsäure in Aether sehr leicht löslich. Das aus ihr erhaltene 2.7-Dimethyl-tetrahydroindazol hat denselben Siedepunkt wie das Isomere. Das Pikrat fiel erst nach kurzem Reiben in feinen dunkelgelben Nadeln aus; es schmilzt bei 127° und ist in Aether und Methyl-alkohol leichter löslich als das Pikrat des 1-Derivates. Mit dem früher dargestellten 2-Methyl-pikrat erwies es sich als identisch.

Die Methylierung lieferte, auf die isomeren Säuren berechnet:

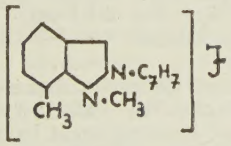
50% 1-Methyl-derivat und
50% 2-Methyl-derivat.

Um den anfangs erwähnten Unstimmigkeiten bei der Spaltung quartärer Salze auf die Spur zu kommen, stellte ich von beiden Isomeren getrennt die Jodmethylate her. Das erhaltene Salz ließ sich schlecht reinigen, da es sich schnell unter Jodausscheidung zersetzte. Nach mehrmaligem Umfüllen aus absolut alkoholischer Lösung mit absolutem Aether erhielt ich ein Produkt, das bei 121—123° schmolz. Aus beiden Isomeren entstand das gleiche Jodmethylat:



Bei der Spaltung dieses Salzes entstand sowohl 1-Methyl- als auch 2-Methyl-derivat, was durch Herstellen der Pikrate schnell festgestellt werden konnte, und zwar in ungefähr gleichem Verhältnis.

Bei der Darstellung der Jodbenzylate konnte nur aus dem 1-Methyl-tetrahydroindazol ein kristallines Produkt gewonnen werden:



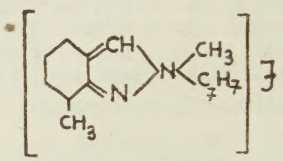
Aus absolutem Alkohol umkristallisiert, schmolz das quartäre Salz bei 175—176°. Es war identisch mit dem von Heidenreich aus dem

2-Benzyl-tetrahydroindazol hergestelltem Jodmethylat, wie der Mischschmelzpunkt bei 175—176° erwies.

Aus dem 2-Methyl-tetrahydroindazol hatte Heidenreich aber ein Jodbenzylat vom gleichen Schmelzpunkt erhalten. Dies zeigt deutlich, daß das angebliche 2-Methyl-derivat ein Gemisch der Isomeren gewesen war.

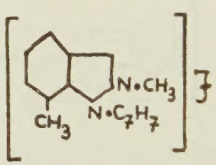
Die Spaltung lieferte nur das 1-Methyl-indazol zurück, wie man an seinem Pikrat vom Schmp. 155—155,5° feststellen konnte. Im scharfen Gegensatz hierzu gibt Heidenreich an, bei der Spaltung das 2-Methyl-derivat erhalten zu haben, das er durch das Pikrat identifizierte.

Um diesen Befund zu erklären, nahmen v. Auwers und Heidenreich für das Jodmethylat des 2-Benzyl-tetrahydroindazols die Formel



an. Auf Grund meiner Ergebnisse kann diese Formel nunmehr als irrig bezeichnet werden. Die Verhältnisse sind keineswegs so kompliziert, als seinerzeit angenommen wurde. Freilich bleibt die Ursache des früheren Irrtums unaufgeklärt.

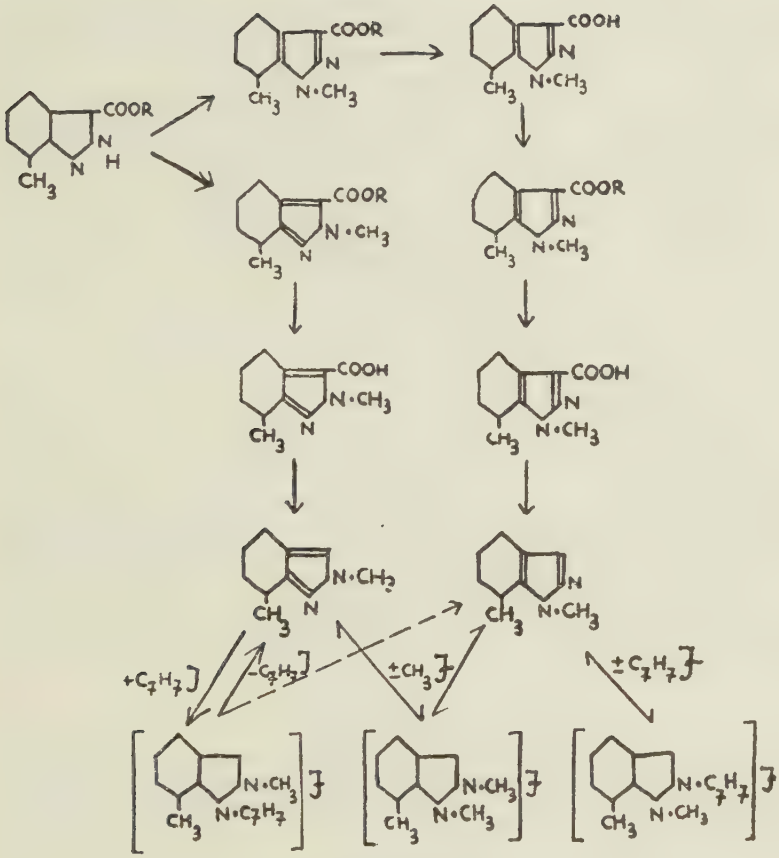
Anlagerung von Jodbenzyl an das 2-Methyl-tetrahydroindazol lieferte ein schwach gelbgefärbtes zähes Oel, das in keiner Weise zum Erstarren gebracht werden konnte. Eine Jodbestimmung ergab statt des theoretischen Wertes 34,5% nur 33,5% Jod.



Bei der Spaltung erhielt man, wie zu erwarten war, neben Benzyljodid das 2-Methyl-tetrahydroindazol, jedoch war daneben auch eine geringe Menge des 1-Methyl-derivates entstanden. Eine Verunreinigung des 2-Methyl-tetrahydroindazols mit der isomeren 1-Methyl-base konnte nicht die Ursache sein, da auch das entsprechende Jodmethylat des 1-Benzyl-tetrahydroindazols — das auf jeden Fall völlig rein sein mußte — bei der Spaltung geringe Mengen von 1-Methyl-tetrahydroindazol entstehen ließ.

Eine Erklärung für diese Unregelmäßigkeit ist nicht leicht und soll erst am Schluß des theoretischen Teils erfolgen, nachdem wir noch weitere Spaltungsergebnisse kennengelernt haben.

Die im einzelnen ausgeführten Operationen soll folgende Uebersicht verdeutlichen, die auch für die unten beschriebenen Aethyl- und Benzylderivate gültig ist:



N-Aethyl-derivate.

In gleicher Weise, wie es bei der Methylierung beschrieben ist, wurde der 7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäureester auch aethyliert. Der 1-Aethylester siedete unter 10 mm Druck bei 182—183 ° und stellte ein äußerst zähes Oel dar. Durch Verseifung erhielt man daraus die 1-Aethyl-carbonsäure. Aus verdünntem Aceton umkristallisiert, enthält sie ein Mol Kristallwasser und schmilzt dann bei ungefähr 94 °; die wasserfreie Säure schmilzt bei 127,5—128,5 °.

Die isomere 2-Aethyl-carbonsäure ließ sich nicht verestern. Sie konnte nicht umkristallisiert werden und bildete schließlich eine glasartige Masse, die bei 43—48 ° schmolz. Sie ist ebenfalls im Gegensatz zum 1-Derivat in Aether sehr leicht löslich.

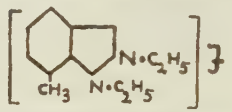
Durch Kohlendioxydabspaltung erhielt man aus diesen Säuren die beiden isomeren Tetrahydroindazole und zwar waren entstanden:

50% 1-Aethyl-derivat und
50% 2-Aethyl-derivat.

Das 1-Aethyl-tetrahydroindazol ist ein dünnflüssiges Oel vom Sdp. 111—111,5° unter 10 mm Druck. Das Pikrat fällt aus der ätherischen Lösung sofort in hellgelben schuppigen Kristallen aus und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 136—137°.

Das bei 110—110,5° unter 12 mm Druck siedende 2-Aethyl-tetrahydroindazol lieferte ein Pikrat vom Schmp. 105—106°. Es war identisch mit dem bei 101—102° schmelzenden Präparat von Heidenreich das — wie schon erwähnt — ungefähr 10% an isomerem Pikrat enthielt. Das Pikrat ist dunkelgelb gefärbt.

Bei der Addition von Aethyljodid an die isomeren Tetrahydroindazole erhielt man dasselbe quartäre Salz, ein gelbliches dickes Oel:



Die Spaltung lieferte gleiche Mengen an 1-Aethyl- und 2-Aethyl-derivat. Das Gemisch der Pikrate konnte durch Umkristallisieren aus Aether oder aus Methylalkohol leicht getrennt werden, da ja die höher schmelzenden 1-Pikrate schwerer löslich sind.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß sich die 1-Pikrate von den 2-Pikraten schon durch ihre Farbe leicht unterscheiden lassen. Die 1-Pikrate sind hellgelb grünstichig; die 2-Pikrate zeigen dagegen ein warmes dunkles Gelb.

N-Benzyl-derivate.

Der Ausgangsester wurde mit Benzylchlorid und Natriumäthylat benzyliert. Das über die Ester erhaltene Gemisch der benzylierten Säuren ließ sich erst nach 12stündigem Verestern mit methylalkoholischer Salzsäure vollständig trennen.

Der 1-Benzyl-ester siedet unter 11 mm Druck bei 242—246° und stellt ein gelbes, äußerst zähes Oel dar. Die durch Verseifen erhaltene 1-Benzyl-carbonsäure kristallisiert aus verdünntem Alkohol mit 1 Mol Kristallwasser und schmilzt in der geschlossenen Kapillare bei 119—121°.

Die beim Verestern nicht umgesetzte 2-Benzyl-carbonsäure schmilzt — aus verdünntem Alkohol umkristallisiert — bei 154—154,5° und enthält kein Kristallwasser. Wie die oben genannten 2-Säuren löst sie sich ebenfalls in Aether leicht auf.

Bei der Benzylierung waren entstanden:

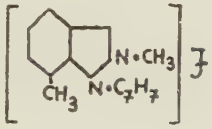
80% 1-Derivat und
20% 2-Derivat.

Durch Kohlendioxydabspaltung erhielt man aus diesen Säuren die entsprechenden Tetrahydroindazole. Das 1-Benzyl-tetrahydroindazol ist ein helles leichtflüssiges Oel und siedet unter 11 mm Druck bei 188 bis

191°. Das Isomere siedet etwas schärfer bei 189—190° unter 12 mm Druck.

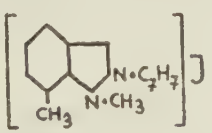
Beide Basen liefern kein Pikrat und auch kein festes Chlorhydrat, da sie zu schwach basisch sind.

Durch Anlagerung von Jodmethyl erhielt man aus den Isomeren zwei verschiedene quartäre Salze. Das 1-Benzyl-tetrahydroindazol lieferte ein öliges Salz, das nur schlecht gereinigt werden konnte. Ihm kommt folgende Formel zu:



Es ist identisch mit dem Jodbenzylat des 2-Methyl-tetrahydroindazols. Bei der Spaltung erhielt man daher in der Hauptsache das 2-Methyl-tetrahydroindazol, das an seinem Pikrat vom Schmp. 125—126° erkannt wurde. Der Mischschmelzpunkt mit reinem 2-Methyl-pikrat lag bei 125,5—126,5°. Daneben war jedoch auch hier in geringer Menge das 1-Methyl-tetrahydroindazol entstanden.

Das 2-Benzyl-tetrahydroindazol ergab ein Jodmethylat vom Schmp. 175°, das mit dem Jodbenzylat des 1-Methyl-tetrahydroindazols identisch war. Ein Mischschmelzpunkt beider Salze zeigte keine Depression. Das Jodmethylat ist also, wie folgt, zusammengesetzt:



Die Spaltung dieses Salzes lieferte daher in bekannter Weise das 1-Methyl-tetrahydroindazol.

N-Phenyl-derivate.

Bei der Darstellung der Phenylderivate wurde der Hexanon-oxalester direkt mit Phenyl-hydrazin in salzsaurer Lösung kondensiert. Die Umsetzung erfolgte ziemlich schnell, was sich durch starke Erwärmung zu erkennen gab. Nach einigem Stehen schied sich ein Oel ab, das sich bei gesonderter Weiterverarbeitung zum größten Teil als 1-Phenyl-derivat erwies. Das übrige Reaktionsgemisch enthielt neben dem 2-Phenyl-derivat noch zum kleineren Teil das Isomere.

Die Kondensation wurde in essigsaurer Lösung wiederholt und ergab den gleichen Verlauf. Man ersparte sich deshalb das getrennte Weiterverarbeiten.

Ein Phenylhydrazon, das Zwischenprodukt vor dem Ringschluß, wurde in keinem Falle beobachtet.

Die isomeren Phenylcarbonsäuren wurden in der üblichen Weise mit methylalkoholischer Salzsäure verestert und konnten so völlig getrennt werden.

Der 1-Phenyl-ester ist ein zähes Oel, das bei 238—240° unter 12 mm Druck siedet und in keiner Weise zum Erstarren gebracht werden konnte. Die 1-Phenyl-carbonsäure kristallisiert aus Alkohol in rhombischen Tafeln und schmilzt bei 178°.

Die isomere Säure wurde aus Alkohol in rechtwinkligen Tafeln vom Schmp. 180—181° erhalten. Ein Mischschmelzpunkt beider isomeren Säuren lag bei 140—158°.

Das Mengenverhältnis der Isomeren ergab sich zu:

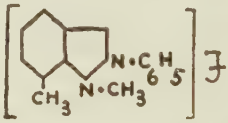
65% 1-Phenyl-derivat und
35% 2-Phenyl-derivat.

Beim Erhitzen auf 220° spalteten die Säuren leicht Kohlendioxyd ab und gingen in die Tetrahydroindozale über.

Das 1-Phenyl-tetrahydronindazol siedete bei 182° unter 12 mm Druck und lieferte kein Pikrat. Dagegen gelang es, mit Perchlorsäure ein Perchlorat vom Schmp. 216—217° herzustellen, das mit dem Perchlorat Heidenreichs (Schmp. 214—215°) identisch war.

Das 2-Phenyl-tetrahydroindazol hatte den Siedepunkt 188° bei 12 mm Druck und lieferte weder ein Pikrat noch ein Perchlorat, wie schon Heidenreich festgestellt hatte.

Das Jodmethylat dieser Base hatte den Schmp. 174,5—175,5° und war identisch mit dem auf gleichem Wege von Heidenreich hergestellten Salz vom Schmp. 172°. Es hat folgende Zusammensetzung:



Auf die Spaltung dieses Salzes wurde verzichtet.

Bei den N-Phenyl-tetrahydroindazolen stimmen also meine Ergebnisse mit denen Heidenreichs vollständig überein.

Zusammenfassung.

Vergleicht man die erhaltenen Ergebnisse miteinander, so läßt sich zunächst feststellen, daß beim Methylieren und Aethylieren des Ausgangsesters die 1- und 2-Stellung gleich begünstigt sind. Die in 7-Stellung befindliche — zum Pyrazolkern also orthoständige — Methylgruppe übt demnach keinen merkbaren Einfluß auf den Verlauf der Reaktion aus.

Das Bild ändert sich völlig, wenn die großen und schweren Reste Benzyl und Phenyl eingeführt werden. Diese finden scheinbar in der 2-Stellung neben der orthoständigen Estergruppe nicht so gut Platz wie in der weniger behinderten 1-Stellung. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist

also bei der Bildung der 1-Isomeren erheblich größer als bei der Entstehung der 2-Isomeren, so daß bis zu 80% 1-Benzyl-derivat entsteht. Das Verhältnis bei der Bildung der Phenylderivate läßt sich mit diesem Werte nicht direkt vergleichen, da die Phenylderivate ja in gänzlich anderer Reaktion entstehen. In beiden Fällen gibt aber den Hauptausschlag auf den Reaktionsverlauf die in 3-Stellung befindliche Estergruppe.

Die Siedepunkte der isomeren N-Alkyl-tetrahydroindazole sind praktisch gleich, so daß die Trennung eines isomeren Gemisches durch Destillation nicht möglich ist. Die Methyl- und Aethyl-tetrahydroindazole sind deutlich basisch und bilden daher leicht Pikrate.

Die 1-Pikrate haben einen durchschnittlich um 30° höheren Schmelzpunkt und sind in Aether und Methylalkohol schwerer löslich als die isomeren 2-Pikrate.

1-Methyl-pikrat: 156°
2-Methyl-pikrat: 127°

1-Aethyl-pikrat: 136°
2-Aethyl-pikrat: 106°.

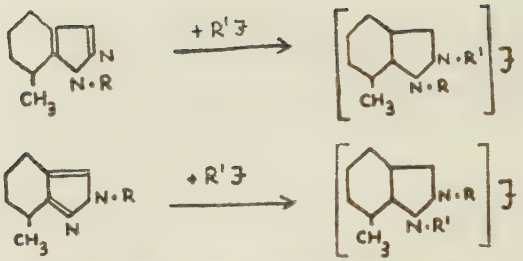
Die N-Benzyl- und N-Phenyl-tetrahydroindazole sind kaum noch basisch zu nennen, da sie keine Pikrate liefern. Nur das 1-Phenyl-derivat ist noch zur Bildung eines Perchlorats befähigt.

Die Dichten der 1-Isomeren sind alle etwas größer als die der 2-Isomeren. Die optische Untersuchung der Basen ergab Werte, die in folgender Tabelle zusammengestellt sind und mit früheren Beobachtungen übereinstimmen:[1])

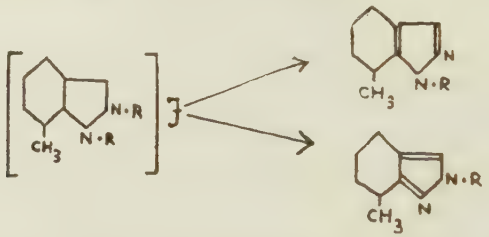
Verbindung	Sdp.	d_4^{20}	n_{He}^{20}	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E(\Sigma_\beta-\Sigma_\alpha)$	$E(\Sigma_\gamma-\Sigma_\alpha)$
1-Methyl-der.	111–112° (11")	1.017	1.5145	−0.22	−0.23	−6%	−8%
2-Methyl-der.	111–112° (11")	1.012	1.5114	−0.22	−0.38	−7%	−8%
1-Aethyl-der.	111–111.5° (10")	1.000	1.5076	−0.33	−0.35	−8%	−10%
2-Aethyl-der.	110–110.5° (12")	0.988	1.5058	−0.09	−0.10	−4%	−7%
1-Benzyl-der.	188–191° (11")	1.074	1.5660	−0.11	−0.12	+1%	±0%
2-Benzyl-der.	189–190° (12")	1.066	1.5636	+0.02	+0.02	+3%	+2%
1-Phenyl-der.	182° (12")	1.090	1.5873	+0.49	+0.52	+25%	—
2-Phenyl-der.	188° (12")	1.085	1.5959	+0.96	+1.03	+45%	+49%

Die Bildung und Struktur der quartären Salze sind nach den vorliegenden Ergebnissen völlig geklärt. Die Anlagerung von Jodalkyl vollzieht sich in der Weise, daß der Alkylrest das tertiäre, also nicht substituierte Stickstoffatom aufsucht.

[1]) Vgl. A. 437, 58.

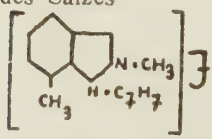


Bei der Spaltung tritt immer derjenige Rest mit dem Jod zusammen aus — nur für den Fall, wo beide Stickstoffatome gleich begünstigt sind — der am lockersten gebunden ist oder, mit anderen Worten, der die geringste Valenz beansprucht. Sind beide Reste gleich, so werden beide in gleichem Verhältnis mit dem Jod austreten:



Aus den N-Methyl-benzyl-indazoliumsalzen wird immer Jodbenzyl abgespalten. Der Benzylrest beansprucht also weniger Valenz als Methyl.

Die einzige Unregelmäßigkeit trat bei der schon erwähnten Spaltung des Salzes

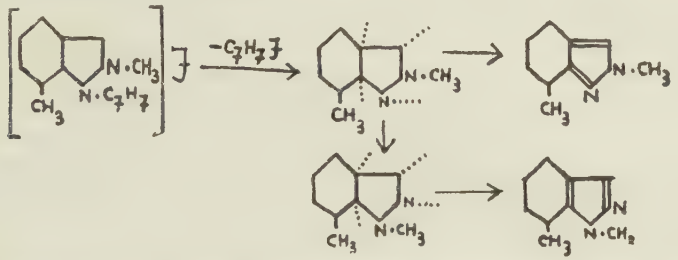


auf, das ja neben viel in normaler Weise entstehendem 2-Methyl-derivat noch geringe Mengen des 1-Methyl-derivates lieferte. Es liegt kein Grund vor, der es nötig erscheinen ließe, diesem Salz eine andere Struktur zuzuerteilen.

Die Annahme, daß beide Stickstoffatome gleich begünstigt sind, stützt sich auf die Ergebnisse, die bei der Veresterungsmethode nach V. Meyer erhalten wurden. Es kann dabei jedoch das Mengenverhältnis der isomeren Reaktionsprodukte nicht mit absoluter Genauigkeit bestimmt werden, sondern man muß mit Schwankungen innerhalb einiger Prozente rechnen.

Statt 50% 1-Methyl-derivat und
50% 2-Methyl-derivat
könnten daher möglicherweise z. B.
53% 1-Methyl-derivat und
47% 2-Methyl-derivat
entstanden sein.

Ist somit die 1-Stellung ein wenig begünstigter als die 2-Stellung, so wird die teilweise Wanderung der Methylgruppe bei obiger Spaltung leicht verständlich. Ganz normal wird zunächst Benzyljodid abgespalten; ehe sich jedoch die Bindungsverhältnisse im Molekül stabilisiert haben, ist es einem kleinen Teil der Methylgruppen gelungen, das begünstigtere 1-Stickstoffatom zu besetzen.



Entsprechende, jedoch weit schärfer ausgeprägte Beobachtungen wurden bei dem Homologen, dem 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol, gemacht, was weiter unten noch beschrieben werden wird.

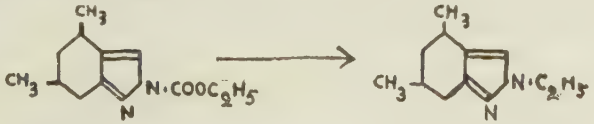
B. Ueber Derivate des 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazols.

In ähnlicher Weise wie von Heidenreich das 7-Methyl-tetrahydroindazol bearbeitet worden war, hatten v. Auwers und v. Saß [1]) das 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol und seine Isomerieverhältnisse näher untersucht. v. Saß hatte je zwei N-Alkyl- und N-Phenyl-derivate aufgefunden und ihre Struktur zu beweisen versucht.

In Anlehnung an frühere Beobachtungen nahm er jedoch dabei von vornherein an, daß die Pikrate mit den höheren Schmelzpunkten zu den 2-Alkylverbindungen gehören müßten.

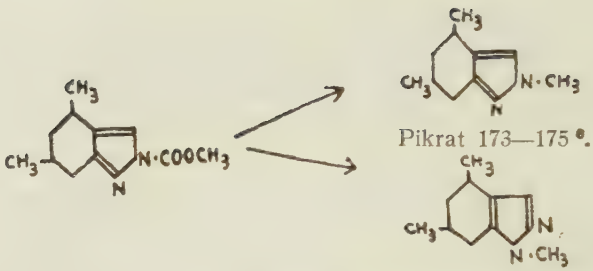
In guter Uebereinstimmung damit lieferte die Abspaltung von Kohlendioxyd aus dem 2-N-Carbonsäure-aethylester nur die Base mit höher schmelzendem Pikrat, während der Methylester ein Gemisch der Isomeren lieferte, in dem das tiefer schmelzende Pikrat allerdings nur in ganz geringer Menge vorhanden war. In der Hauptsache war also auch hier die Base mit dem höher schmelzenden Pikrat entstanden.

Der Reaktionsverlauf in beiden Fällen wird also durch die folgenden Formelbilder wiedergegeben:

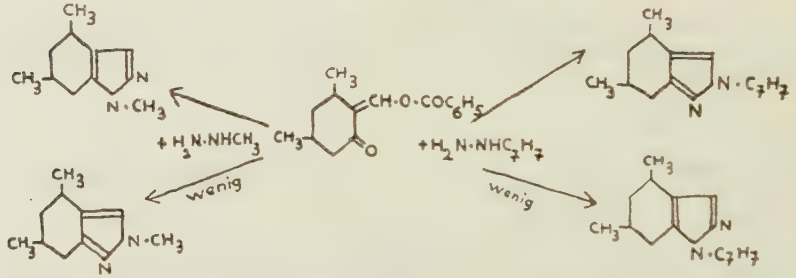


nur Pikrat 139—141 °;
kein Pikrat 114—115 °.

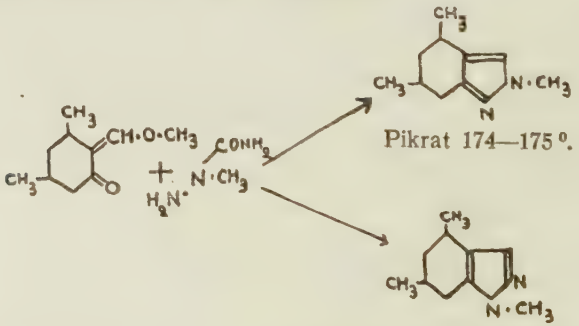
[1]) a. a. O.



Unsicher wurden diese Beweise dadurch, daß v. Saß aus dem Benzoat des Oxymethylenketons mit Benzylhydrazin vorwiegend das 2-Benzyl-derivat erhielt, während er mit Methylhydrazin als Hauptprodukt das 1-Methyl-derivat nachweisen konnte:



Ausschlaggebend für seine Auffassung von der Konstitution der Methylderivate war für v. Saß, daß bei der Kondensation des Methyläthers vom Oxymethylenketon mit α-Methyl-semicarbazid neben Spuren vom 1-Methyl-derivat nur das 2-Methyl-tetrahydroindazol erhalten wurde, dessen Pikrat bei 174—175° schmolz:

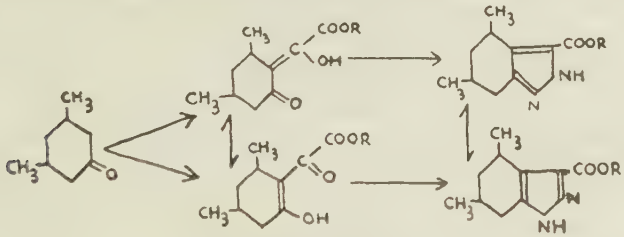


Konnten schon alle genannten Beweise wenig befriedigen, so wurde ihre Unsicherheit noch verstärkt, als man fand, daß die Schmelzpunkt-

differenzen der Pikrate von isomeren N-Methyl- und N-Aethyl-tetrahydroindazolen gerade umgekehrt lagen, wie ich dies auch beim 7-Methyl-tetrahydroindazol bestätigen konnte.

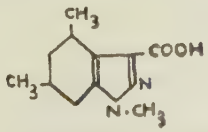
Damit war es nötig geworden, auch die Isomerieverhältnisse beim 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol einer nochmaligen Untersuchung zu unterziehen und die beim 7-Methyl-tetrahydroindazol gemachten Erfahrungen zu verwerten. Ich hatte gefunden, daß man vom Tetrahydroindazol-3-carbonsäureester ausgehend eindeutige Endprodukte erhalten kann. Dasselbe Verfahren wurde deshalb auch beim 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol angewendet.

Das 3.5-Dimethyl-cyclo-hexanol-(1) wurde mit Beckmannscher Mischung zum entsprechenden Hexanon oxydiert, das bei 182° siedete. Mit Oxalester und Natriumalkoholat verwandelte man das Hexanon in den 3.5-Dimethyl-cyclo-hexanon-(1)-oxalsäureester-(2), der in der üblichen Weise gereinigt wurde. Er stellte ein gelbes Oel dar, das bei der Destillation leicht Kohlenoxyd abspaltete. Mit Hydrazinhydrat entstand unter Ringschluß der gewünschte 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylester, ein zähes Oel, das bei 197° unter 12 mm Druck siedete. Der Methylester wurde aus der Säure vom Schmp. 269—270° durch Verestern mit Methylalkohol in konzentrierter Schwefelsäure erhalten und hatte denselben Siedepunkt. Er wurde jedoch fest und konnte so aus Benzin umkristallisiert werden. Er schmolz bei 92 bis 93°. Den Reaktionsverlauf zeigt folgende Uebersicht:

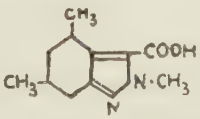


N-Methyl-derivate.

Die Methylierung geschah in der üblichen Weise. Die Trennung des erhaltenen Estergemisches erfolgte wieder durch Verestern des daraus hergestellten Säurengemisches mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure, und zwar kochte man so lange, bis die zurückgewonnene Säure keinen Ester mehr lieferte. Dies war bei allen Derivaten erst nach dreimaligem Verestern der Fall, so daß es den Anschein hat, als ob die in 4-Stellung befindliche Methylgruppe, die man ja zur Carboxylgruppe des Pyrazolringes als orthoständig bezeichnen kann, die Veresterung merklich verlangsamt.



wird langsam verestert



wird nicht verestert

Berechnete man das Mengenverhältnis auf die isomeren Säuren, so waren entstanden:

83% 1-Methyl-derivat und
17% 2-Methyl-derivat.

Der 1-Methylester siedete unter 12 mm Druck bei 195.5—196° und wurde fest. Nach dem Umkristallisieren aus Benzin schmolz er bei 74—75°. Die zugehörige Säure wurde aus Alkohol umkristallisiert und hatte den Schmp. 177—178°.

Die nach dem langwierigen Verestern schließlich zurückgewonnene Säure stellte das 2-Methyl-derivat dar. Sie schmolz bei 180—181°, ein Mischschmelzpunkt beider Säuren lag bei 145—155°.

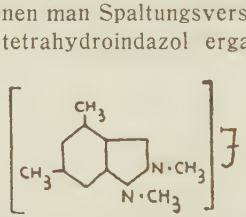
Beide Säuren spalteten beim Erhitzen auf 210° Kohlendioxyd ab und gingen in die entsprechenden Basen über. Das 1-Methyl-tetrahydroindazol hatte den Siedepunkt 125—126° unter 12 mm Druck. Das dünnflüssige Oel gab in ätherischer Lösung mit Pikrinsäure sofort ein gelbes Pikrat vom Schmp. 176—177°, das mit dem Pikrat des vermeintlichen 2-Methyl-derivats von v. Saß identisch war.

Das 2-Methyl-tetrahydroindazol vom Sdp. 122—123° unter 12 mm Druck gab ein Pikrat, das bei 145—146° schmolz und mit dem von v. Saß hergestellten, angeblichen 1-Pikrat (148—150°) keine Depression zeigte.

v. Saß hatte also die Isomeren vertauscht, was nach den einleitenden Betrachtungen nicht überraschen konnte. Auch hier gilt die Regel, daß die 1-Pikrate höher schmelzen und in Aether und Methylalkohol schwerer löslich sind als die isomeren 2-Pikrate.

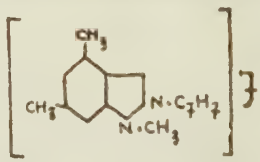
Aus den isomeren N-Alkyl-basen wurden eine Reihe von quartären Salzen hergestellt, mit denen man Spaltungsversuche unternahm.

Das 1.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazol ergab ein Jodmethylat vom Schmp. 155,5—157°.

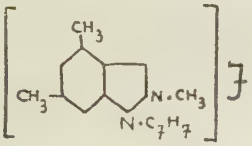


Dasselbe Salz entstand aus dem isomeren 2-Methylderivat; denn ein Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression. v. Saß hatte dieses Salz nur als Oel erhalten können. Die Spaltung dieses und aller folgenden quartären Salze wird weiter unten beschrieben werden.

Die Anlagerung von Benzyljodid an die 1-Methyl-base lieferte ein gelbes zähes Oel, das nicht zum Erstarren gebracht werden konnte:



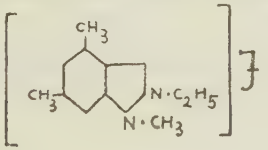
Das Jodbenzylat des 2-Methyl-derivates stellte dagegen ein festes Salz vom Schmp. 119,5—120,5° dar:



Es zeigte mit dem von v. Saß dargestellten quartären Salz vom Schmp. 119—120° keine Depression.

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß Aethyl am Stickstoff fester haftet als Methyl. Wie später noch eingehend berichtet werden wird, war in den vorliegenden Tetrahydroindazolen die 1-Stellung sehr deutlich bevorzugt. Interessant versprachen daher die Spaltungen quartärer Salze zu verlaufen, die Methyl und Aethyl gemeinsam am Stickstoff gebunden enthielten.

Aus dem 1-Methyl-derivat wurde deshalb das Jodäthylat hergestellt, das leider nicht gut gereinigt werden konnte, da es ein rötlich gelbes Oel darstellte. Die Jodbestimmung ergab daher auch um 1% zu niedrige Werte. Es lag jedoch sicher ein Salz der Struktur



vor.

N-Aethyl-derivate.

Das bei der Aethylierung erhaltene Reaktionsgemisch enthielt von den Isomeren

83% 1-Aethyl-derivat und
17% 2-Aethyl-derivat.

Das Mengenverhältnis war also dasselbe wie bei der Methylierung.

Der 1-Aethylester siedete bei 188—189° unter 11 mm Druck und hatte einen Schmp. von 65—66°. Die durch Verseifen daraus gewonnene Säure schmolz bei 141,5—142°.

Die isomere 2-Aethylsäure, die nach dreimaliger Veresterung des Säuregemisches zurückerhalten wurde, hatte den Schmp. 146—147°.

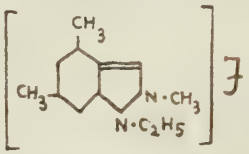
Durch Kohlendioxydabspaltung wurden aus beiden Säuren die entsprechenden Tetrahydroindazole hergestellt. Die 1-Aethyl-base hatte den Sdp. 126° bei 11 mm Druck. Sie stellte ein klares, dünnflüssiges Oel dar, das mit Pikrinsäure sofort ein gelbes Pikrat vom Schmp. 138—138,5° lieferte. Das Pikrat war identisch mit dem „2-Aethyl-Pikrat", das v. Saß hergestellt hatte.

Die 2-Aethyl-base siedete bei 125° unter 11 mm Druck und gab ein langsam ausfallendes Pikrat vom Schmp. 117—118°, das naturgemäß mit dem „1-Aethyl-pikrat" v. Saß' keine Depression zeigte.

Auch bei den Aethylderivaten hatte sich also v. Saß in der Verteilung der Formeln geirrt.

Das 1-Pikrat schmilzt höher und ist in Aether und Methylalkohol schwerer löslich als das Isomere.

Aus dem 1-Aethyl-tetrahydroindazol wurde das Jodmethylat hergestellt, das in schuppigen Kristallen vom Schmp. 116—118° erhalten werden konnte. Seine Struktur ist:



Schon v. S a ß hatte dieses Salz dargestellt, aber nur als Oel erhalten.

N-Benzyl-derivate.

Die Benzylierung erfolgte mit Benzylchlorid und Natriumalkoholat. Das Isomerengemisch enthielt, nach der Trennung auf die Säuren berechnet:

80% 1-Benzyl-derivat und
20% 2-Benzyl-derivat.

Der 1-Benzyl-ester war fest und schmolz nach dem Umkristallisieren bei 113—114°. Der Siedepunkt unter 11 mm Druck ergab sich zu 242—243°. Die Verseifung lieferte eine Säure vom Schmp. 138—139°, die in langen sechsseitigen Tafeln kristallisiert.

Die nicht veresterte 2-Benzylsäure kristallisierte in feinen Nädelchen und schmolz bei 160,5—161,5°.

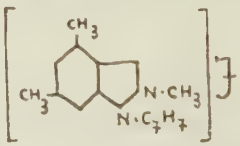
Durch Erhitzen auf 220° spalteten die Säuren Kohlendioxyd ab. Das 1-Benzyl-tetrahydroindazol war ein dickflüssiges Oel vom Sdp. 188° unter 10 mm Druck. Ein Pikrat wurde nicht erhalten.

Das 2-Benzyl-Isomere siedete bei 194° unter 10 mm Druck und wurde beim Abkühlen fest. Der Schmelzpunkt lag bei 32—34° und zeigte mit dem von v. S a ß hergestellten 2-Benzyl-derivat keine Depression. Das Pikrat vom Schmp. 170—171° war ebenfalls mit dem v. S a ß'schen Präparat identisch.

Bei den N-Benzyl-tetrahydroindazolen konnte ich also die früher gemachten Beobachtungen bestätigen.

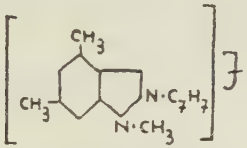
Von beiden benzylierten Basen stellte ich die Jodmethylate her.

Die 1-Benzyl-base lieferte ein festes Salz vom Schmp. 119,5—120,5°, das mit dem Jodbenzylat des 2-Methyl-derivates identisch war. Ihm kommt also die gleiche Struktur zu:



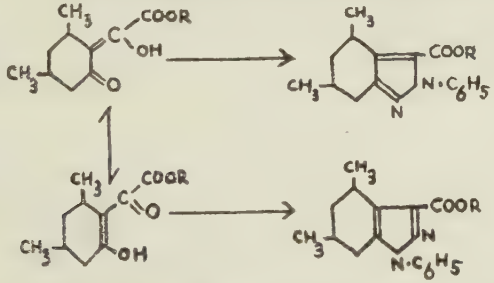
Das 2-Benzyl-derivat ergab ein gelbes zähes Oel, das nicht fest wurde,

also dieselbe Eigenschaft des Jodbenzylates vom 1-Methyl-derivat zeigte:



N-Phenyl-derivate.

Die N-Phenyl-derivate wurden aus dem 3.5-Dimethyl-cyclohexanon-(1)-oxalester-(2)- durch Kondensation mit Phenylhydrazin hergestellt:



Man trennte das phenylierte Estergemisch in der üblichen Weise und erhielt so:

75% 1-Phenyl-derivat und
25% 2-Phenyl-derivat.

Ein Zwischenprodukt wurde bei der Kondensation nicht beobachtet.

Der 1-Phenyl-ester kristallisierte in feinen Nadeln vom Schmp. 87 bis 88,5°. Der Siedepunkt lag bei 240° unter 11 mm Druck. Die zugehörige Säure schmolz bei 192,5—193,5°.

Die nicht veresterte 2-Phenyl-säure kristallisierte in feinen Nädelchen und hatte den Schmp. 220°, wobei sofort Kohlendioxyd abgespalten wurde.

Das 1-Phenyl-tetrahydroindazol siedete unter 10 mm Druck bei 187° und stellte ein zähes Oel dar, das nach dem Verreiben mit Ligroin fest wurde und den Schmp. 71—72° hatte. v. Saß hatte den gleichen Schmelzpunkt beobachtet. Das Perchlorat fiel erst nach längerem Reiben aus. Es schmolz bei 183—184° und war mit dem v. Saß hergestellten und bei 177—178° schmelzenden Perchlorat identisch.

Die isomere 2-Phenyl-base vom Sdp. 191° unter 10 mm Druck, ein dickes Oel, lieferte mit Perchlorsäure sofort ein Salz vom Schmp. 202 bis 203°, das ebenfalls mit dem von v. Saß erhaltenen Präparat identisch war.

Meine Beobachtungen stimmten also auch hier mit den v. Saß'schen überein.

Spaltungen der quartären Salze.

Mit allen oben genannten quartären Salzen wurden Spaltungsversuche unternommen und die erhaltenen Spaltprodukte über die Pikrate möglichst quantitativ getrennt.

Das 1.2-Dimethyl-derivat gab bei der Spaltung 1-Methyl- und 2-Methyl-base im Verhältnis 3:2, da die 1-Stellung in den vorliegenden Tetrahydroindazolen begünstigt ist.

In guter Uebereinstimmung damit spaltete das quartäre 1-Methyl-2-benzylsalz Benzyljodid ab und lieferte so nur die 1-Methylbase. Vom 2-Methyl-isomeren war nichts entstanden. Es wurde sowohl das Jodmethylat des 2-Benzyl- als auch das Jodbenzylat des 1-Methyl-tetrahydroindazols jedes für sich gespalten.

Das Jodmethylat der 1-Benzyl-base und das mit diesem identische Jodbenzylat der 2-Methyl-base lieferten bei der Spaltung beide dasselbe Ergebnis. Es wurde auch hier zunächst Jodbenzyl abgespalten. Jetzt wanderte jedoch ein Teil des Methyls in die mehr begünstigte 1-Stellung. Es waren daher 1-Methyl- und 2-Methyl-derivate im Verhältnis 1 : 1 entstanden.

Komplizierter verlief die Spaltung des 1-Methyl-2-äthyl-jodids, da auf der einen Seite die 1-Stellung begünstigter ist, andererseits aber Aethyl fester haftet als Methyl. Die Pikrate des Spaltbasengemisches wurden deshalb in vier Fraktionen gefällt und die einzelnen Fraktionen, so weit es nötig war, weiter zerlegt. Man konnte so 1-Methyl-, 1-Aethyl- und 2-Aethyl-derivate sicher nachweisen. Sie waren im Verhältnis von etwa 2 : 1 : 3 entstanden. Aethyl war also diesmal teilweise in die 1-Stellung gewandert.

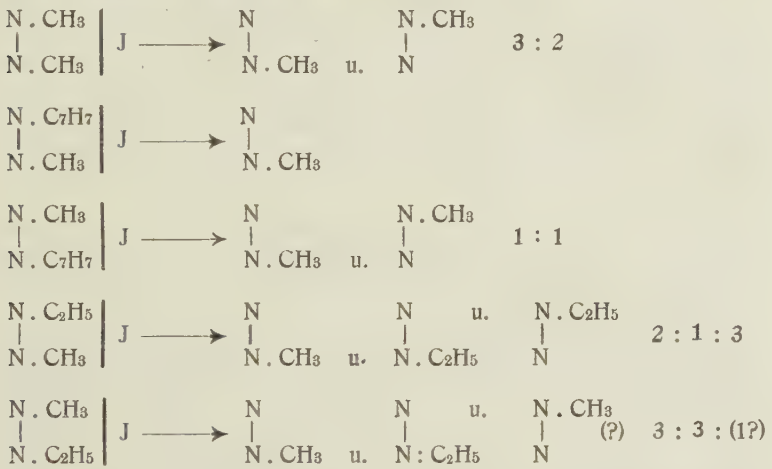
Bei der Spaltung des 1-Aethyl-2-methyljodids konnte nur das 1-Methyl- und das 1-Aethyl-derivat als Pikrat sicher festgestellt werden. Daneben hatte man noch aus den Mutterlaugen ein Pikrat (ungefähr $^1/_7$ der ganzen Menge) vom Schmp. 123—131° isolieren können, das mit dem Pikrat des 2-Methyl-derivates (145°) den Mischschmelzpunkt 133—141° zeigte. Das Pikrat war stark verunreinigt, doch konnte es nicht auf einen scharfen Schmelzpunkt gebracht werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dieses Pikrat zum großen Teil das des 2-Methyl-derivates enthielt. Das Mengenverhältnis betrug etwa 1-Methyl- : 1-Aethyl- : 2-Methyl- (?) = 3 : 3 : 1 (?). In diesem Falle war die Aethylgruppe sogar teilweise vom Methyl verdrängt worden, das sich aus der 2-Stellung ja verhältnismäßig leicht abtrennen läßt.

Diese scheinbar höchst verwirrenden Spaltungsergebnisse verlaufen nach gewissen Gesetzmäßigkeiten, die sowohl von der Haftfestigkeit der Radikale als auch von ihrer relativen Bevorzugung des 1-Stickstoffes bedingt sind. Sie waren nach dem vorher Gesagten zwar nicht quantitativ, aber doch qualitativ zu erwarten.

Quartäre Salze, die einen Benzylrest enthalten, spalten immer nur Benzyljodid ab.

Eine Wanderung von Aethyl aus der 1-Stellung in die 2-Stellung ist bei den in Frage kommenden Spaltungen nie beobachtet worden, die umgekehrte Wanderung war dagegen sehr deutlich festzustellen.

In folgender Uebersicht sind die Spaltungsergebnisse noch einmal zusammengestellt, und zwar ist der Teil der Formeln wiedergegeben, der von besonderem Interesse ist:



Die optische Untersuchung der N-Alkyl-4.6-dimethyl-tetrahydroindazole ergab folgende Werte:

Verbindung	Sdp.	d_4^{20}	n_{He}^{20}	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E(\Sigma_\beta-\Sigma_\alpha)$	$E(\Sigma_\gamma-\Sigma_\alpha)$
1-Methyl-der.	125—126° (12")	0.993	1.4996	—0.53	—0.54	—8%	—10%
1-Aethyl-der.	126° (11")	0.969	1.4967	—0.16	—0.17	—6%	—8%
1-Benzyl-der.	188° (10")	1.042	1.5533	+0.11	+0.12	+1%	±0%
2-Benzyl-der.	194° (10")	1.040	1.5531	+0.15	+0.14	+2%	+1%

Zusammenfassung.

Die bei den 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazolen erhaltenen Ergebnisse stimmen im allgemeinen mit den bei dem 7-Methyl-derivat gewonnenen überein.

Die 1-Pikrate der Methyl- und Aethyl-derivate sind in Aether und Methylalkohol schwerer löslich und haben höhere Schmelzpunkte als die entsprechenden 2-Pikrate.

Die Siedepunkte der isomeren Basen zeigen auch hier nur kleine Differenzen. Eine, wenn auch nicht gute Trennung kann nur über die Pikrate erfolgen. Nur das 1-Benzyl-tetrahydroindazol zeigt kaum noch basische Eigenschaften, so daß es kein Pikrat liefert. Von allen übrigen

N-Alkyl-derivaten konnten Pikrate, von den isomeren N-Phenyl-derivaten Perchlorate hergestellt werden.

Die 1-Stellung ist bei allen vorgenommenen Alkylierungen so bevorzugt, daß im Durchschnitt immer 80% vom 1-Derivat gebildet werden.

Wie schon erwähnt, werden die 1-Alkyl-4.6-dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäuren sehr langsam verestert. Bei allen bisher untersuchten Homologen ging die Veresterung glatt und innerhalb zehn Stunden zu Ende. Diese Verzögerung bei der Veresterung kann nur durch die in 4-Stellung befindliche Methylgruppe hervorgerufen sein, die in ihrer Wirkung also fast einem Orthosubstituenten gleichkommt. Die isomeren 2-Alkylsäuren werden von methylalkoholischer Salzsäure nicht verestert.

Bei den Benzyl- und Phenyl-tetrahydroindazolen konnte ich die früheren Beobachtungen bestätigen. Dies war bei den Methyl- und Aethyl-derivaten nicht der Fall; die früher für die Isomeren aufgestellten Formeln sind vielmehr zu vertauschen.

Bei den Spaltungen der quartären Salze trat gleichfalls die Bevorzugung der 1-Stellung deutlich zutage; denn sowohl Methyl wie Aethyl wanderten teilweise vom 2-Stickstoff zum 1-Stickstoff, während der umgekehrte Vorgang nie beobachtet wurde. Bei diesen Verschiebungen konnte sowohl Methyl an die Stelle von Aethyl treten wie umgekehrt. Ob diese Vorgänge als direkte Verdrängungen aufzufassen sind, oder ob gleichzeitig mit der Abspaltung eines Alkyls aus der 1-Stellung der Uebertritt des anderen Alkyls vom 2-Stickstoff an den 1-Stickstoff erfolgt, läßt sich nicht entscheiden; doch hat wohl die zweite Annahme die größere Wahrscheinlichkeit für sich.

Praktischer Teil.

I.

1-Methyl-cyclohexanon-(2)-oxalester-(3).

Nach einer Vorschrift von Kötz[1]) ließ man ein Gemisch von 60 g Hexanon, das in bekannter Weise aus dem zugehörigen Carbinol dargestellt worden war, und 82 g Oxalester, beide gründlich getrocknet, in eine Lösung von 12,5 g Natrium in 160 ccm Alkohol langsam eintropfen. Man kühlte dabei auf —10° ab. Ueber Nacht ließ man das Reaktionsprodukt an einem kühlen Ort stehen. Nach dem Lösen in eiskaltem Wasser wurde mehrmals ausgeäthert. Die wässrige Lösung, die das Natriumsalz des Kondensationsproduktes enthielt, wurde dann mit kalter verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der freie Ester mit Aether ausgezogen. Man trocknete mit Natriumsulfat und dampfte die Hauptmenge des Lösungsmittels auf dem Wasserbade vorsichtig ab. Der Rest wurde durch einen Strom von trockener Luft beseitigt. Die Ausbeute schwankte zwischen 70 und 80% der Theorie. Der Ester war ein gelbes dickliches Oel und konnte nicht weiter gereinigt werden. Mit Eisenchlorid gibt er eine rotbraune Färbung.

7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylester.

50 g Hexanonoxalester wurden in 100 ccm Alkohol gelöst und unter guter Kühlung mit 14,2 g Hydrazinhydrat ($1^1/_5$ Mol) versetzt. Man ließ so lange stehen, bis die Enolreaktion verschwunden war, was meistens nach einem Tag der Fall war. Man filtrierte den etwa gebildeten Niederschlag ab, verdampfte den Alkohol und goß in Wasser. Der Actherauszug wurde erst mit verdünnter Soda, dann mit verdünnter Essigsäure und schließlich mit Wasser mehrmals ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Unter 12 mm Druck ging die Hauptmenge bei 186° über. Im Höchstfalle erhielt man 21 g Ester = 43% der Theorie. Er stellte ein gelblich gefärbtes, äußerst zähes Oel dar.

7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

10 g Ester wurden mit 5 g Kaliumhydroxyd in Methylalkohol zur Lösung verseift. Nach dem Abdestillieren des Alkohols versetzte man den Rückstand mit Wasser und fällte die Säure mit verdünnter Salzsäure

[1]) A. 348, 94.

aus. Nach nochmaligem Umfällen wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Feine farblose, in Strahlenbüscheln vereinigte Nädelchen. Schmp. 213—214° unter Zersetzung. Leicht löslich in Alkohol und Aceton; schwerer in Wasser; sehr schwer in Benzol und Aether. Ausbeute: fast theoretisch.

0,0842 g Sbst: 0,1858 g CO_2, 0,0532 g H_2O.
0,0889 g Sbst: 12,2 ccm N (18°, 752 mm).

Gef. C 60,2; H 7,1; N 15,6.
$C_9H_{12}O_2N_2$. Ber. C 60,0; H 6,7; N 15,6.

Verestern der Säure.

Man kochte 5,4 g Säure mit 27 g Aethylalkohol und 2,7 g konzentrierter Schwefelsäure 4 Stunden lang unter Rückfluß und destillierte den in der üblichen Weise gewonnenen Ester unter 11 mm Druck; man erhielt 5 g Ester vom Sdp. 182°. Er war zähflüssig und wurde erst nach 14tägigem Stehen kristallin. Man kristallisierte aus Ligroin um. Schmp. 87—88°. In den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-aethylester (Schmp. 87—88°).

0,1217 g Sbst: 14,7 ccm N (16°, 740 mm).
$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 13,5. Gef. N 13,6.

Methylierung des 7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters.

5,2 g Natrium (1 Mol) löste man in absolutem Methylalkohol und gab dazu 43 g Ester (1 Mol) und 32,3 g Jodmethyl (1,1 Mol). Das Gemisch erhitzte man etwa eine Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluß und Quecksilberverschluß bis zur neutralen Reaktion. Der Alkohol wurde dann möglichst abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrmals ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Unter 10 mm Druck gingen von dem Estergemisch über:

26,0 g bei 150—190° und
12,0 g bei 190—197°.

Die Ausbeute betrug 83% der Theorie.

Verseifung des Estergemisches.

Die Verseifung der Ester führte ich hier wie bei den Aethyl-, Benzyl- und Phenyl-derivaten stets in der gleichen Weise aus:

Der in Methylalkohol gelöste Ester wurde mit der 1,5fach molaren Menge 2n-Natronlauge unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Die Verseifung war in den meisten Fällen nach etwa einer Stunde beendet. Der Alkohol wurde dann vollständig abgedampft, das Natriumsalz in Wasser gelöst und die Säure dann mit verdünnter Schwefelsäure ausgefällt.

Das Isomerengemisch der methylierten Säuren war ein öliges Produkt, das beim Verreiben mit Aether teilweise fest wurde. Nach dem

Absaugen der festen Säure wurde die ätherische Lösung getrocknet und der Aether abdestilliert. Man erhielt so zusammen aus 38 g Estergemisch 32,5 g trocknes Säuregemisch.

Trennung der methylierten Säuren durch Verestern.

Das Säuregemisch wurde mit der 8—10fachen Menge 3%iger methylalkoholischer Salzsäure unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach 7 bis 8 Stunden destillierte man die Hauptmenge des Alkohols ab, den Rest im Vakuum bei 20°. Man versetzte nun den Rückstand mit Wasser und Aether und schüttelte zur Entfernung der nicht veresterten Säure mehrmals mit kalter verdünnter Sodalösung durch. Die ätherische Lösung des Esters wurde dann zur Entfernung von Soda mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Die aus dem Sodaauszug ausgefällte Säure wurde zur Sicherheit nochmals in der eben beschriebenen Weise verestert, um vollständige Trennung der Isomeren zu erzielen.

In der gleichen Weise wurde dieses Verfahren bei den Aethyl-, Benzyl- und Phenyl-derivaten angewendet.

1.7-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-methylester.

Aus 32,5 g Säuregemisch wurden insgesamt 17,3 g Ester erhalten. Er siedete unter 10 mm Druck bei 185—187°, die Hauptmenge bei 186°, und stellte ein gelbliches zähes Oel dar.

0,1092 g Sbst: 12,9 ccm N (14°, 745 mm).

$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 13,5. Gef. N 13,6.

1.7-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde durch Verseifen des Esters vom $Sdp._{10}$ 186° erhalten und aus Wasser umkristallisiert. Feine Nädelchen vom Schmp. 169,5—170,5°. Leicht löslich in Benzol, Alkohol, Aceton; schwerer in Schwerbenzin, Wasser, Aether; unlöslich in Ligroin.

0,0604 g Sbst: 0,1364 g CO_2, 0,0400 g H_2O.
0,1000 g Sbst: 12,8 ccm N (14°, 736 mm).

$C_{10}H_{14}O_2N_2$. Ber. C 61,8, H 7,3, N 14,4.
Gef. C 61,6, H 7,4, N 14,5.

2.7-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Es wurden 15,9 g nicht veresterte Säure zurückgewonnen. Das zähe Oel wurde in Aether gelöst und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Aethers wurde das Produkt nach dem Verreiben mit Ligroin fest und schmolz bei 120—125°. Man kristallisierte aus Benzin mehrmals um und erhielt so den Schmp. 130—131°. Die Säure ist leicht löslich in Aether. Die Löslichkeit in allen übrigen Mitteln stimmt mit der des Isomeren überein.

0,0735 g Sbst: 9,1 ccm N (13°, 749 mm).

$C_{10}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 14,4. Gef. N 14,4.

Bei der Methylisierung waren gebildet worden: 17,3 g Ester (= 16,1 g Säure) und 15,9 g Säure, also rund:

50% 1-Methyl-derivat und
50% 2-Methyl-derivat.

1.7-Dimethyl-tetrahydroindazol.

Die Kohlendioxydabspaltung aus den entsprechenden Säuren wurde in allen Fällen in der gleichen Weise vorgenommen. Man erhitzte die Säure im Destillationskolben mit schräg nach oben gerichtetem Abflußrohr etwa 1—2 Minuten unter Rückfluß, bis die Gasentwicklung beendet war. Die entstandene Base wurde dann im Vakuum überdestilliert.

Aus der 1-Methylsäure (Schmp. 170°) entstand ein farbloses Oel, das nach dem Durchschütteln der ätherischen Lösung mit Soda und Trocknen derselben mit Aetzkali nochmals destilliert wurde. $Spd._{11}$ 111—112°.

0,0862 g Sbst: 14,0 ccm N (14°, 745 mm).

$C_9H_{14}N_2$. Ber. N 18,7. Gef. N 18,6.

$d_4^{20,2} = 1,0161.$ $d_4^{20} = 1,017.$

$n_\alpha = 1,51075;$ $n_{He} = 1,51486;$ $n_\beta = 1,52314;$

$n_\gamma = 1,53067$ bei 20,2°.

$n_\alpha^{20} = 1,5108.$ $n_{He}^{20} = 1,5145.$

Ber. für $C_9H_{14}N^{II\ N}\text{-}N^{\cdot C}F$ (150,13):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	44,58	44,85	0,96	1,57
Gef.:	44,25	44,51	0,90	1,44
EM:	—0,33	—0,34	—0,06	—0,13
EΣ:	—0,22	—0,23	—6%	—8%

Das Pikrat fällt aus Aether sofort in feinen hellgelben Nadeln aus und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 155,5—156°. Es ist leicht löslich in Aethylalkohol und Aceton; schwerer in Methylalkohol; sehr schwer in Aether.

2.7-Dimethyl-tetrahydroindazol.

Die Kohlendioxydabspaltung aus der Säure vom Schmp. 130—131° lieferte eine Base vom $Sdp._{11}$ 111—112°. Mit der berechneten Menge Pikrinsäure fiel das Pikrat in tiefgelb gefärbten feinen Nadeln aus und schmolz roh bei 125—127°. Aus Methylalkohol umkristallisiert zeigte es den Schmp. 127° und mit einem von Heidenreich dargestellten Pikrat vom Schmp. 123—125° keine Depression. Die beiden Pikrate waren also identisch.

Aethylierung des 7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäureesters.

26 g Ester wurden mit einer Lösung von 3,1 g Natrium in 78 ccm absolutem Aethylalkohol und 15,1 g Bromaethyl unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation unter 10 mm Druck erhielt ich folgende Fraktionen:

1. 4,3 g 152—165°,
2. 7,8 g 165—180°,
3. 9,4 g 180—192° = 75% der Theorie an Ester.

Bei nochmaliger Destillation unter 10 mm Druck konnte man das Estergemisch in die Fraktionen:

1. 5,0 g 148—162°,
2. 4,5 g 162—184°,
3. 11,3 g 184—191° zerlegen.

Man sieht, daß eine Trennung auf diese Weise sich schwer durchführen läßt. Man verseifte deshalb das Gemisch und trennte durch Wiederverestern der Säuren, wie es schon bei der Methylierung beschrieben worden ist.

7-Methyl-1-aethyl-tetrahydroindazol-3-carbonester.

Aus 18 g Säuregemisch wurden bei der Veresterung insgesamt 9,2 g Ester gebildet. $Sdp._{10}$ 182—183°. Ein zähflüssiges gelbes Oel, in den organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

0,1030 g Sbst: 11,6 ccm N (15°, 755 mm).

$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 12,6. Gef. N 13,0.

7-Methyl-1-aethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde durch Verseifung des eben genannten Esters gewonnen. Sie bildet ein weißes kristallines Produkt, das aus verdünntem Aceton mit 1 Mol Wasser kristallisiert und dann bei etwa 94° schmilzt. Nach scharfem Trocknen steigt der Schmelzpunkt auf 127,5—128,5°; die Säure hat dabei das Kristallwasser verloren. Leicht löslich in Aceton, Alkohol, Benzol; etwas schwerer in Wasser und Aether; schwer in Ligroin.

0,0670 g Sbst (Schmp. 94°): 7,5 ccm N (18° 745 mm).
0,0748 g Sbst (Schmp. 94°): 0,0055 g H_2O.

$C_{11}H_{16}O_2N_2 + H_2O$. Ber. N 12,4. H_2O 7,9.
Gef. N. 12,6. H_2O 7,4.

0,1038 g Sbst (Schmp. 128°): 0,2415 g CO_2, 0,0730 g H_2O.
0,0938 g Sbst (Schmp. 128°): 11,1 ccm N (16°, 757,5 mm).

$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. C 63,4. H 7,8, N 13,5.
Gef. C 63,5. H 7,9. N 13,7.

7-Methyl-2-aethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Von 18 g Säuregemisch waren 8,8 g nicht verestert worden. Die Säure bildete eine glasartige Masse und ließ sich nicht umkristallisieren. Schmp. etwa 43—48°. In Aether ist die Säure im Gegensatz zum Isomeren sehr leicht löslich.

0,1200 g Sbst: 5,85 ccm n/10 NaOH.
0,1085 g Sbst: 0,2361 g CO_2. 0,0694 g H_2O.
0,1247 g Sbst: 14,15 ccm N (16°, 756,5 mm).

$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. $\frac{n}{10}$ NaOH 5,77 ccm. C 63,4. H 7,8. N 13,5.
Gef. $\frac{n}{10}$ NaOH 5,85 ccm. C 59,4. H 7,2. N 13,1.

Bei der Aethylierung waren die Isomeren in folgendem Verhältnis entstanden: 9,2 g Ester (= 8,6 g Säure) und 8,8 g Säure. Dies ergibt ungefähr:

50% 1-Aethyl-derivat und
50% 2-Aethyl-derivat.

7-Methyl-1-aethyl-tetrahydroindazol.

Das durch Abspaltung von Kohlendioxyd aus der zugehörigen Säure erhaltene Produkt siedete unter 10 mm Druck bei 111—111,5 °.

0,1000 g Sbst: 14,6 ccm N (18 °, 760 mm).

$C_{10}H_{16}N_2$. Ber. N 17,0. Gef. N 16,8.

$d_4^{17,4} = 1{,}0017.$ $a_4^{20} = 1{,}000.$

$n_\alpha = 1{,}50528;$ $n_{He} = 1{,}50861;$ $n_\beta = 1{,}51700;$

$n_\gamma = 1{,}52415$ bei 17,7°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5042.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5076.$

Ber. für $C_{10}H_{16}N^{II\,N}\text{-}N^{\cdot C}F$ (164,15):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	49,17	49,47	1,03	1,69
Gef.:	48,63	48,90	0,95	1,52
EM:	—0,54	—0,57	—0,08	—0.17
EΣ:	—0,33	—0,35	—8%	—10%

Das Pikrat kristallisiert in hellgelben schuppigen Blättchen und schmilzt bei 136—137 °. Es ist leicht löslich in Aceton und Benzol; schwerer in Methylalkohol; schwer in Aether.

20 ccm absoluter Aether lösen bei 34 ° 0,0346 g Pikrat.

7-Methyl-2-aethyl-tetrahydroindazol.

Die Base wurde aus der zugehörigen Säure gewonnen und hatte unter 12 mm Druck den Siedepunkt 110—110,5 °. Farbloses dünnflüssiges Oel.

$d_4^{17} = 1{,}9910.$ $a_4^{20} = 0{,}988.$

$n_\alpha = 1{,}50363;$ $n_{He} = 1{,}50714;$ $n_\beta = 1{,}51571;$

$n_\gamma = 1{,}52304$ bei 17°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5023.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5058.$

Ber. für $C_{10}H_{16}N^{II\,N}\text{-}N^{\cdot C}F$ (164,15):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	49,17	49,47	1,03	1,69
Gef.:	49,02	49,31	0,99	1,58
EM:	—0,15	—0,16	—0,04	—0.11
EΣ:	—0,09	—0,10	—4%	—7%

Das Pikrat war tiefgelb gefärbt und schmolz roh bei 103,5—105,5°. Einmaliges Umkristallisieren erhöhte den Schmelzpunkt auf 105—106°; mit einem Heidenreich'schen Präparat (Schmp. 101—102°) gab die Substanz keine Depression. In Methylalkohol ist das Pikrat leichter löslich als das Isomere.

In 20 ccm absolutem Aether lösen sich 0,0946 g Pikrat bei 34°, also fast die dreifache Menge des Isomeren.

Ein Gemisch der isomeren Pikrate kann daher durch fraktioniertes Auskristallisieren aus absolutem Aether (auch aus Methylalkohol) leicht getrennt werden.

Trennung eines Gemisches der isomeren Pikrate.

0,5 g 1-Aethyl- und 2-Aethyl-pikrat — zu gleichen Teilen — löste man in 300 ccm kochendem absolutem Aether auf. Nach teilweisem Abdestillieren des Lösungsmittel fiel beim Kratzen eine bestimmte Menge Pikrat aus, die abfiltriert wurde. Dieses Verfahren wurde noch dreimal wiederholt, wodurch man folgende Fraktionen erhielt:

1. 137—138,5°
2. 135—137,0°

3. 97—100,0°
4. 93— 96,0°.

Die reinen Pikrate schmolzen bei

137,5—138,5° und 105—106°.

Man kann in dieser Weise das 1-Aethyl-pikrat in reinem Zustand isolieren.

In gleicher Weise wurde nun das angeblich reine Pikrat Heidenreichs vom Schmp. 101—102° behandelt.

1 g Pikrat versuchte man in 200 ccm absolutem Aether bei 34° zu lösen. Es blieb ein Rückstand, der abgesaugt wurde. Aus der Lösung wurden drei Fraktionen gewonnen:

Rückstand	135—137°:	0,01 g
1.	126—132°:	0,08 g
2.	102—107°:	0,38 g
3.	97—100°:	0,51 g
		0,98 g.

Das Pikrat enthielt also tatsächlich das Isomere in einer Menge von etwa 10%.

Benzylierung des 7-Methyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters.

Es wurden 27 g Ester (1 Mol) mit 19,7 g Benzylchlorid (1,2 Mol) und 3,3 g Natrium (1,1 Mol) in alkoholischer Lösung unter Rückfluß gekocht, bis die Lösung neutral war, worauf man wie üblich aufarbeitete. Man erhielt 33,1 g eines bei 215—250° (12 mm) siedenden Estergemisches = 86% d. Th.

Das Gemisch verseifte man mit der doppelt molekularen Menge Natronlauge in methylalkoholischer Lösung und gewann so 29 g Säuregemisch.

7-Methyl-1-benzyl-tetrahydroindazol-3-carbonester.

Das Säuregemisch wurde nach gründlichem Trocknen in der schon beschriebenen Weise mit methylalkoholischer Salzsäure verestert. Es entstanden 21 g Ester vom $Sdp._{11}$ 242—246°, der ein gelbes, äußerst zähes Oel darstellte.

0,1163 g Sbst: 10,3 ccm N (19°, 749 mm).
$C_{17}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 9,9. Gef. N 10,0.

7-Methyl-1-benzyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde aus dem zugehörigen Ester gewonnen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. In geschlossener Kapillare schmilzt sie bei 119—121°. Die Säure enthält 1 Mol Kristallwasser, das ziemlich fest gebunden wird; sie ist ein weißes kristallines Pulver.

0,0816 g Sbst: 0,1980 g CO_2. 0,0501 g H_2O.
0,0581 g Sbst: 5,05 ccm N (20°, 752 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$. Ber. C 71,1. H 6,7. N 10,4.
$C_{16}H_{18}O_2N_2 + H_2O$. Ber. C 66,6. H 7,0. N 9,7.
Gef. C 66,2. H 6,9. N 9,8.

7-Methyl-2-benzyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die Säure schmolz nach zweimaligem Umfällen bei 151—153°. Man kristallisierte dann aus verdünntem Alkohol um und erhielt ein weißes kristallines Pulver vom Schmp. 154—154,5°. Die Säure enthält kein Kristallwasser. Leicht löslich in Aether, Alkohol, Aceton und Benzol; schwer in Wasser und Ligroin.

Aus 29 g Säuregemisch erhielt man 5.1 g nicht veresterte Säure zurück.

0,0775 g Sbst: 7,05 ccm N (17°, 750 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 10,4. Gef. N 10,4.

Die Isomeren waren in folgendem Verhältnis entstanden: 21 g Ester (= 20 g Säure) und 5,1 g Säure; demnach:

80% 1-Benzyl-derivat und
20% 2-Benzyl-derivat.

7-Methyl-1-benzyl-tetrahydroindazol.

Die Abspaltung von Kohlendioxyd aus der Säure (119—121°) ergab ein helles leichtflüsiges Oel, das unter 11 mm Druck bei 181—191° siedete. Versuche, ein Pikrat oder Perchlorat oder Chlorhydrat herzustellen, scheiterten.

0,1046 g Sbst: 11,5 ccm N (18°, 752 mm).
$C_{15}H_{18}N_2$. Ber. N 12,4. Gef. N 12,5.

$d_4^{21,1} = 1{,}0730.$ $d_4^{20} = 1{,}074.$

$n_\alpha = 1{,}56088;$ $n_{He} = 1{,}56594;$ $n_\beta = 1{,}57712;$

$n_\gamma = 1{,}58738$ bei 21,1°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5614.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5660.$

Ber. für $C_{15}H_{18}N^{II\ N\text{-}N^{\cdot C}}F_4$ (226,16):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	68,48	68,96	1,61	2,63
Gef.:	68,24	68,70	1,62	2,63
EM:	−0,24	−0,26	+0,01	±0,00
$E\Sigma$:	−0,11	−0,12	+1%	±0%

7-Methyl-2-benzyl-tetrahydroindazol.

Aus der Säure (154°) dargestellt. Die Base siedet unter 12 mm Druck bei 189—190°, und ist ein helles, leichtflüssiges Oel. Auch hier wurden keine Salze erhalten.

0,1012 g Sbst: 11,2 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{15}H_{18}N_2$. Ber. N 12,4. Gef. N 12,4.

$d_4^{21,1} = 1{,}0646.$ $d_4^{20} = 1{,}066.$

$n_\alpha = 1{,}55828;$ $n_{He} = 1{,}56307;$ $n_\beta = 1{,}57485;$

$n_\gamma = 1{,}58517$ bei 21,1°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5588.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5636.$

Ber. für $C_{15}H_{18}N^{II\ N\text{-}N^{\cdot C}}F_4$ (226,16):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	68,48	68,96	1,61	2,63
Gef.:	68,52	69,00	1,66	2,69
EM:	+0,04	+0,04	+0,05	+0,06
$E\Sigma$:	+0,02	+0,02	+3%	+2%

Kondensation des 1-Methyl-cyclohexanon-(2)-oxalesters-(3) mit Phenylhydrazin.

a) in salzsaurer Lösung.

10 g Methyl-cyclohexanon-oxalester wurden in 50 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 5,5 g Phenylhydrazin in verdünnter Salzsäure versetzt, wobei starke Erwärmung eintrat. Man schüttelte längere Zeit kräftig durch. Langsam schieden sich dann 5,5 g Oel ab, wovon 5,2 g bei 216—244° unter 15 mm Druck siedeten. Das Oel stellte ein Gemisch der N-Phenyl-7-methyl-tetrahydroindazol-3-carbonester dar. Es wurde in der üblichen Weise getrennt. Die Verseifung ergab 4,6 g Säuregemisch, aus dem beim Verestern 4,7 g 1-Phenylester gewonnen wurden. Unverestert blieben 0,2 g Säure. Das bei der Kondensation in salzsaurer Lösung abgeschiedene Oel bestand demnach zum größten Teil aus dem 1-Derivat.

Die alkoholische Lösung gab nach dem Abdestillieren des Alkohols noch 9 g eines zähen Oeles, das 6,8 g Phenylestergemisch enthielt; der Siedepunkt lag unter 17 mm Druck bei 215—250°.

Die Verseifung lieferte 6 g Säuregemisch, das nach der üblichen Trennungsmethode 2,7 g 1-Phenylester und 3,4 g 2-Phenylsäure ergab. Zusammen waren also 7,4 g 1-Phenylester (= 6,7 g Säure) und 3,6 g 2-Phenylsäure erhalten worden, in Prozenten ausgedrückt:

65% 1-Phenyl-derivat und
35% 2-Phenyl-derivat.

b) in essigsaurer Lösung.

10 g Methyl-cyclohexanon-oxalester wurden in 50 ccm Alkohol gelöst und 5,5 g Phenylhydrazin und 3 ccm Eisessig hinzugefügt. Das Gemisch erwärmte sich stark und schied nach längerem Schütteln nur Spuren eines Niederschlages ab, der nicht berücksichtigt wurde. Die Aufarbeitung ergab 11,7 g Estergemisch, das bei 215—247° unter 14 mm Druck siedete und ein äußerst zähes Oel darstellte. Die Ausbeute betrug 87% d. Th. Durch Verseifung erhielt man 10,2 g Säuregemisch, das in bekannter Weise getrennt wurde. Man gewann 6,9 g 1-Phenylester (= 6,2 g Säure) und 3,7 g 2-Phenylsäure. Die Isomeren waren hierbei also in folgendem Verhältnis entstanden:

64% 1-Phenyl-derivat und
36% 2-Phenyl-derivat.

7. Methyl-1-phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäureester.

Dieser Ester stellte ein gelbliches zähes Oel dar, das in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist. Es siedet unter 12 mm Druck bei 238—240°.

0,1009 g Sbst: 9,4 ccm N (19°, 740 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 10,4. Gef. N 10,4.

7-Methyl-1-phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde aus Alkohol umkristallisiert. Sie schmilzt bei 178° und spaltet bei ungefähr 220° Kohlendioxyd ab. Rhombische Tafeln, die in Aether, Aceton, Alkohol, Benzol leicht löslich sind; schwerer in Benzin; sehr schwer in Wasser und Ligroin.

0,1039 g Sbst: 10,05 ccm N (18°, 746 mm).
$C_{15}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 10,9. Gef. N 10,9.

7-Methyl-2-phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die Säure ließ sich mit methylalkoholischer Salzsäure nicht verestern. Man kristallisierte aus verdünntem Alkohol um und trocknete die scheinbar kristallwasserhaltige Säure bei 70—80° über Chlorcalcium. Sie schmilzt bei 180—181°. Eine Mischung mit der isomeren Säure schmolz bei 140—158°. Die Säure kristallisiert in rechtwinkligen Tafeln. Sie ist leicht löslich in Aether, Aceton und Benzol; schwerer in Benzin; sehr schwer in Wasser.

0,0992 g Sbst: 3,90 ccm n/10 NaOH.
0,0411 g Sbst: 4,1 ccm N (20°, 745 mm).
$C_{15}H_{16}O_2N_2$. Ber. n/10 NaOH 3,87 ccm. N 10,9.
Gef. n/10 NaOH 3,90 ccm. N 11,1.

7-Methyl-1-phenyl-tetrahydroindazol.

Diese Base wurde aus der Säure (178°) dargestellt und bildete ein helles leichtflüssiges Oel vom Sdp.$_{12}$ 182°.

$d_4^{21,9} = 1{,}0884.$ $d_4^{20} = 0{,}090.$

$n_\alpha = 1{,}58043$; $n_{He} = 1{,}58641$; $n_\beta = 1{,}60167$; bei 21,9°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5813.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5873.$

Ber. für $C_{14}H_{16}N^{II\ N}\text{-}N^{\cdot C}F_4$ (212,15):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$
	63,88	64,34	1,54
Gef.:	64,91	65,45	1,92
EM:	+1,03	+1,11	+0,38
EΣ:	+0,49	+0,52	+25%

Ein Pikrat wurde nicht erhalten. Das Perchlorat konnte, wie folgt, hergestellt werden:

0,5 g Base in ganz wenig absolutem Aether und zwei Tropfen Eisessig gelöst, versetzte man unter Kühlung mit einer gleichfalls gekühlten Mischung von 0,5 ccm 70%iger Perchlorsäure und 1 ccm Essigsäureanhydrid. Nach kräftigem Reiben fiel schnell das Perchlorat in weißen dünnen Blättchen vom Schmp. 215—216,5° aus. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig schmolz es wie das Heidenreich'sche Perchlorat bei 216—217° und gab mit diesem keine Depression. Die Substanz ist leicht löslich in Aceton und Alkohol; schwerer in Aether, Benzol und Eisessig.

7-Methyl-2-phenyl-tetrahydroindazol.

Die Base entstand durch Abspaltung von Kohlendioxyd aus der Säure (180—181°). Sie siedet unter 12 mm Druck bei 188°.

$d_4^{21,4} = 1{,}0840.$ $d_4^{20} = 1{,}085.$

$n_\alpha = 1{,}58846$; $n_{He} = 1{,}59532$; $n_\beta = 1{,}61325$;

$n_\gamma = 1{,}63035$ bei 21,4°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5890.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5959.$

Ber. für $C_{14}H_{16}N^{II\ N}\text{-}N^{\cdot C}F_4$ (212,15):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	63,88	64,34	1,54	2,51
Gef.:	65,92	66,53	2,23	3,74
EM:	+2,04	+2,19	+0,69	+1,23
EΣ:	+0,96	+1,03	+45%	+49%

Ein Pikrat und Perchlorat wurde nicht erhalten.

1 Mol der Base mit 1 Mol Jodmethyl in der Bombe 5 Stunden lang auf 100° erhitzt lieferte ein festes Jodmethylat, das nach dem Umfällen aus absolutem Alkohol mit absolutem Aether bei 174,5—175,5° schmolz. Es ist identisch mit dem Heidenreich'schen Jodmethylat vom Schmp. 172°; der Mischschmelzpunkt lag bei 174—175°. Leicht löslich in Wasser und Alkohol; sehr schwer in Aether. Auf die Spaltung dieses Salzes wurde verzichtet.

Quartäre Tetrahydroindazoliumsalze und ihre Spaltung.

Die Darstellung der quartären Salze geschah stets nach dem gleichen Verfahren, das ich deshalb, um Wiederholungen zu vermeiden, im voraus beschreiben will.

Man erhitzt die Komponenten ½ bis 1 Tag im Rohr auf 100°, löst das feste, manchmal aber noch ölige Reaktionsprodukt in wenig absolutem Alkohol und fällt das quartäre Salz mit absolutem Aether aus. Man kristallisiert dann aus absolutem Alkohol um oder — im Falle zu leichter Löslichkeit — reinigt durch öfteres Umfällen mit Alkohol und Aether.

Bleibt das Salz ölig, so löst man es in Wasser und entfernt die nicht umgesetzten Bestandteile durch öfteres Ausäthern. Die wässrige Lösung wird auf dem Wasserbade unter öfterem Zusatz von absolutem Alkohol vorsichtig zur Trockene eingedampft und der Rückstand im Vakuumexsikkator noch weiter getrocknet.

1. Anlagerung von Jodmethyl an die isomeren N-Methyl-tetrahydroindazole.

Das 1.7-Dimethyl- und das 2.7.-Dimethyltetrahydroindazol wurden mit 3 Mol Jodmethyl erhitzt. Beide Isomere lieferten Jodmethylate vom Schmp. 121—123°, deren Identität durch Mischschmelzpunkt erwiesen wurde. Das Salz färbte sich an der Luft schnell braun unter Ausscheidung von Jod. In Wasser und Alkohol ist es sehr leicht löslich.

0,0801 g Sbst: 2,73 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

$C_{10}H_{17}N_2J$. Ber. J 43,5. Gef. J 43,3.

Die beiden identischen quartären Salze wurden getrennt gespalten und die erhaltenen Produkte in ihre Pikrate verwandelt. Es fiel bei beiden sofort ein Pikrat vom Schmp. 116—119° aus, das glatt durch Umkristallisieren aus Methylalkohol in zwei gleiche Teile vom Schmp. 155 bis 156° und 125—126° zerlegt werden konnte. Die Pikrate gaben mit den entsprechenden reinen Pikraten des 1.7-Dimethyl- und 2.7.-Dimethyltetrahydroindazols keine Depression.

2. Anlagerung von Jodaethyl an die isomeren N-Aethyl-tetrahydroindazole.

Das 7-Methyl-1-aethyl- und 7-Methyl-2-aethyl-tetrahydroindazol lieferten beide dasselbe quartäre Salz, das als schwach gelb gefärbtes Oel erhalten und in keiner Weise zum Erstarren gebracht wurde.

0,1005 g Sbst (aus 1-Aethyl-der.): 3,03 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$

0,1124 g Sbst (aus 2-Aethyl-der.): 3,41 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$

$C_{12}H_{21}N_2J$. Ber. J 39,7. Gef. J 38,2. J 38,5.

Die getrennt vorgenommene Spaltung der beiden Präparate lieferte in beiden Fällen ein Basengemisch, dessen Pikrat roh bei 115—125° schmolz und in zwei gleiche Teile vom Schmp. 135—137° und 103—104° zerlegt werden konnte. Diese Produkte gaben mit den reinen Pikraten (136 bis 137° und 105—106°) keine Depression.

3. **Jodbenzylat des 1.7-Dimethyt-tetrahydroindazols.**

Das quartäre Salz wurde als weißes kristallines Pulver vom Schmp. 175—176° erhalten.

0,1001 g Sbst: 2,72 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

$C_{16}H_{21}N_2J$. Ber. J 34,5. Gef. J 34,5.

Die Spaltung ergab ein rötliches Oel, das zwecks Reinigung in Salzsäure gelöst und mehrmals mit Aether durchgeschüttelt wurde. Aus der salzsauren Lösung wurde die Base mit Natronlauge in Freiheit gesetzt und ausgeäthert.

Die Base ergab ein Pikrat, das roh bei 154—154,5° schmolz. Nach einmaligem Umkristallisieren lag der Schmelzpunkt bei 155—155,5°. Der Körper war also das Pikrat des 1.7-Dimethyl-tetrahydroindazols. In der Mutterlauge wurde keine Spur des Isomeren gefunden.

4. **Jodmethylat des 7-Methyl-2-benzyl-tetrahydroindazols.**

Das Produkt hatte den Schmp. 174—175° und gab mit dem Jodbenzylat des 1.7-Dimethyl-tetrahydroindazols keine Depression. Mit dem Heidenreich'schen Jodmethylat des 2-Benzyl-derivates war es ebenfalls identisch.

Die Spaltung verlief wie die des Jodbenzylats vom 1.7-Dimethyl-tetrahydroindazol.

5. **Jodbenzylat des 2.7-Dimethyl-tetrahydroindazols.**

Man erhielt das quartäre Salz als ein rotbraunes Oel, das nach der üblichen Reinigung schließlich ein schwach gelb gefärbtes zähes Produkt darstellte.

0,1264 g Sbst: 3,34 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

$C_{16}H_{21}N_2J$. Ber. J 34,5. Gef. J 33,5.

Das bei der Spaltung erhaltene rötliche Oel wurde, wie schon beschrieben, gereinigt und in das Pikrat verwandelt. Das Pikrat schmolz roh bei 112—116° und bestand neben geringen Mengen vom Schmp. 129 bis 139° in der Hauptsache aus dem Pikrat vom Schmp. 125—126°. Das höher schmelzende Pikrat konnte wegen seiner geringen Menge nicht weiter gereinigt werden, stellte aber sicherlich das 1-Methyl-pikrat dar.

6. **Jodmethylat des 7-Methyl-1-benzyl-tetrahydroindazols.**

Das quartäre Salz hatte dieselben Eigenschaften wie das Jodbenzylat des 2.7-Dimethyl-tetrahydroindazols.

0,1620 g Sbst: 4,13 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

$C_{16}H_{21}N_2J$. Ber. J 34,5. Gef. J 32,4.

Die Spaltung lieferte also zum größten Teil das 2.7-Dimetyl-tetrahydroindazol (Pikrat 127°) neben Spuren des Isomeren (Pikrat 156°).

3.5-Dimethyl-cyclohexanon-(1)-oxalester-(2).

Nach dem schon beschriebenen Verfahren kondensierte man 46 g 3.5-Dimethyl-cyclohexanon-(1) und 59 g Oxalester mit 8,42 g Natrium in 100 ccm Alkohol bei —10°.

Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man den Ester als gelbes Oel, das sich durch Destillation nicht reinigen ließ, da es dabei Kohlenoxyd abspaltet. Die Ausbeute schwankte zwischen 55—68% d. Th. Mit Eisenchlorid gibt der Ester eine rotbraune Färbung.

4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-aethylester.

Die Kondensation mit Hydrazinhydrat geschah in der gleichfalls schon angegebenen Weise: 50 g Hexanonoxalester wurden in 100 ccm Alkohol gelöst und gut gekühlt. Unter kräftigem Schütteln ließ man 15 g Hydrazinhydrat langsam eintropfen. Nach ½tägigem Stehen war die Enolreaktion verschwunden. Das durch überschüssiges Hydrazinhydrat alkalische Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäure schwach angesäuert, der Alkohol abgedampft und der Rückstand in Wasser gegossen. Der ätherische Auszug lieferte nach der Destillation im Vakuum ein zähes Oel vom $Sdp._{12}$ 197°.

4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Durch Verseifung des Esters erhielt man eine Säure, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 269—270° unter Zersetzung schmolz. Leicht löslich in Alkohol, Benzol und Aceton; schwerer in Eisessig.

0,1011 g Sbst: 13,4 ccm N (22°, 743 mm).
$C_{10}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 14,4. Gef. N 14,6.

4.6-Dimetyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-metyhylester.

5 g Säure wurden mit 9 g konzentrierter Schwefelsäure und 30 ccm Methylalkohol unter Rückfluß gekocht, bis eine Probe nicht mehr in Soda löslich war.

Der Methylester siedete unter 12 mm Druck ebenfalls bei 197°. Das äußerst zähe Oel wurde jedoch fest. Nach dem Umkristallisieren aus Benzin (50—60°) schmolz der Ester bei 92—93°. Ein weißes kristallines Pulver, das in den gebräuchlichsten Lösungsmitteln leicht löslich ist.

0,0767 g Sbst: 9,1 ccm N (19°, 758 mm).
$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 13,5. Gef. N 13,5.

Methylierung des 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäureesters.

Man erhitzte 28 g Ester (1 Mol) mit 19,7 g Jodmethyl (1,1 Mol) und 3,05 g Natrium (1,05 Mol) in Methylalkohol gelöst unter Quecksilberverschluß und Rückfluß. Nach zwei Stunden war die Lösung neutral und wurde, wie üblich, aufgearbeitet. Es wurden 26,7 g Estergemisch vom $Sdp._{11}$ 180—210° erhalten. Die Ausbeute betrug 90% der Theorie.

Verseifung des Estergemisches und Trennung der methylierten Säuren durch Verestern.

Die Verseifung erfolgte durch Kochen des Estergemisches in methylalkoholischer Lösung mit 2n-Natronlauge. In einer Ausbeute von 98% d. Th. erhielt man so 23 g Säuregemisch, das vor der Weiterverarbeitung gut getrocknet wurde.

Es wurde mit der 10fachen Menge methylalkoholischer Salzsäure dreimal 8 Stunden lang verestert, nachdem vor jeder neuen Veresterung der gebildete Ester entfernt worden war.

1.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-methylester.

Aus 23 g Säuregemisch wurden in der beschriebenen Weise 19,5 g Ester vom $Sdp._{12}$ 195,5—196° erhalten. Er wurde fest und konnte aus Benzin (50—60°) umkristallisiert werden. Schmp. 74—75°. Weißes kristallines Pulver in den üblichen Lösungsmitteln leicht löslich.

0,1465 g Sbst: 16,2 ccm N (19°, 748 mm).
$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 12,6. Gef. N 12,5.

1.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazol-3 carbonsäure.

Die durch Verseifung des Esters gewonnene Säure schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 177—178°. Weißes kristallines Pulver. Leicht löslich in Aceton und Alkohol; schwerer in Benzin, Wasser, Aether und Eisessig; sehr schwer in Petroläther.

0,0753 g Sbst: 9,0 ccm N (19°, 750 mm).
$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 13,5. Gef. N 13,5.

2.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Nach dreimaligem Verestern konnten 3,7 g Säure zurückgewonnen werden, die somit das 2-Methyl-derivat darstellt. Sie wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 180—181°. Weißes kristallines Pulver. Leicht löslich in Aether, Aceton und Alkohol; schwerer in Benzin, Wasser und Eisessig; sehr schwer in Ligroin. Ein Gemisch mit der gleichen Menge der isomeren Säure schmolz bei 145—155°.

0,0514 g Sbst: 6,0 ccm N (16°, 755 mm).
$C_{11}H_{16}O_2N_2$. Ber. N 13,5. Gef. N 13,4.

Die Methylierung hatte also ergeben 19,5 g Ester (= 18,3 g Säure) und 3,7 g Säure, in Prozenten demnach: 83% 1-Methyl-derivat und 17% 2-Methyl-derivat.

1.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazol.

Aus der Säure (178°) wurde durch Kohlendioxydabspaltung eine Base vom $Sdp._{12}$ 125—126° erhalten. Das leichtflüssige Oel bildete sofort ein Pikrat vom Schmp. 176—177°. Schwach grünlich-gelbe Blättchen; leicht löslich in Aceton, Aethylalkohol, Benzol; schwerer in Wasser und Methylalkohol; sehr schwer in Aether und Benzin. Es war mit dem v. S a ß'schen „2-Methyl-pikrat" (173—175°) identisch, wie durch Mischschmelzpunkt festgestellt wurde.

$d_4^{20} = 0{,}993.$

$n_\alpha = 1{,}69622$; $n_{H_\beta} = 1{,}49963$; $n_\beta = 1{,}50771$;

$n_\gamma = 1{,}51467$ bei 20,0°.

Ber. für $C_{10}H_{16}N^{II\,N}\text{-}N^{*C}F$ (164,15):

	M_α	M_D	M_β-M_α	M_γ-M_α
	49,17	49,47	1,03	1,69
Gef.:	48,30	48,59	0,95	1,52
EM:	—0,87	—0,88	—0,08	—0,17
EΣ:	—0,53	—0,54	—8%	—10%

2.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazol.

Aus der Säure (180—181°). Die Base hatte den Sdp.$_{12}$ 122—123° und gab ein Pikrat vom Schmp. 145—146°. Es kristallisierte aus Methylalkohol in feinen Nädelchen und war mit dem angeblichen 1-Methyl-pikrat (148—150°) v. Saß' identisch. Leicht löslich in Aceton, Benzol und Methylalkohol; schwerer in Wasser und Schwerbenzin; sehr schwer in Aether und Ligroin.

Aethylierung des 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters.

27 g Ester wurden mit 13,1 g Jodaethyl (1.1 Mol) und 1,85 g Natrium in Aethylalkohol unter Quecksilberverschluß aethyliert. Beim Destillieren unter 13 mm Druck erhielt man folgende Fraktionen:

1. 9,5 g 187—194°;
2. 11,9 g 194—203°;
3. 4,5 g 203—210°,

zusammen also 25,9 g Estergemisch, das nach der Verseifung 21,8 g Säuregemisch lieferte. Beim Aethylieren betrug die Ausbeute 85% d. Th.

Trennung des Säuregemisches durch Verestern.

Aus 21,8 g Säuregemisch wurden nach dreimaliger Veresterung 18,1 g Ester erhalten. Unverestert blieben 3,5 g Säure.

4.6-Dimethyl-1-aethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-methylester.

Der Ester wurde aus Benzin (50—60°) umkristallisiert und schmolz bei 65—66°. Der Siedepunkt lag unter 11 mm Druck bei 188—189°. Nur in Benzin etwas schwerer löslich.

0,0480 g Sbst: 5,1 ccm N (17°, 746 mm).

$C_{13}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 11,9. Gef. N 12,1.

4.6-Dimethyl-1-aethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Durch Verseifung aus dem Ester (65—66°) gewonnen und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 141,5—142°. Weißes kristallines Pulver. Leicht löslich in Aceton, Alkohol und Benzol; schwerer in Eisessig, Wasser und Aether; sehr schwer in Ligroin.

0,0859 g Sbst: 9,5 ccm N (15°, 746 mm).

$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 12,6. Gef. N 12,6.

4.6-Dimethyl-2-aethyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde nach dreimaliger Veresterung unverändert zurückgewonnen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Weißes kristallines Produkt. Schmp. 146—147°. Leicht löslich in Aceton, Alkohol, Aether und Benzol; schwerer in Wasser und Eisessig; sehr schwer in Leichtbenzin.

0,0648 g Sbst: 7,3 ccm N (16°, 746 mm).
$C_{12}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 12,6. Gef. N 12,8.

4.6-Dimethyl-1-aethyl-tetrahydroindazol.

Kohlendioxydabspaltung aus der Säure (142°) lieferte die Base vom Sdp_{11} 126°, ein klares leichtflüssiges Oel. Aus der ätherischen Lösung fiel mit der berechneten Menge Pikrinsäure sofort ein schwach grünlichgelbes Pikrat aus, das roh bei 135° schmolz. Aus viel Methylalkohol kristallisierte es in rhombischen Blättchen vom Schmp. 138—138,5°. Es war identisch mit dem vermeintlichen 2-Aethyl-pikrat (139—141°) v. Saß'. Das Pikrat ist leicht löslich in Aceton und Benzol; schwerer in Wasser, Schwerbenzin und Methylalkohol; sehr schwer in Aether und Ligroin.

0,0998 g Sbst: 13,7 ccm N (16°, 747 mm).
$C_{11}H_{18}N_2$. Ber. N 15,7. Gef. N 15,6.

$$d_4^{19,5} = 0{,}9692. \qquad a_4^{20} = 0{,}969.$$

$$n_\alpha = 1{,}49369; \quad n_{He} = 1{,}49699; \quad n_\beta = 1{,}50498;$$

$$n_\gamma = 1{,}51174 \text{ bei } 19{,}5°.$$

$$n_\alpha^{20} = 1{,}4934. \qquad n_{He}^{20} = 1{,}4967.$$

Ber. für $C_{11}H_{18}N^{II}\text{-}N^{\prec C}$ F (178,16):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	53,77	54,09	1,10	1,80
Gef.:	53,49	53,79	1,03	1,65
EM:	—0,28	—0,30	—0,07	—0,15
EΣ:	—0,16	—0,17	—6%	—8%

4.6-Dimethyl-2-aethyl-tetrahydroindazol.

Aus der Säure (147°) durch Kohlendioxydabspaltung erhalten. Die Base hatte den Sdp_{11} 125° und stellte ein helles dünnflüssiges Oel dar. Das Pikrat fiel langsam aus und hatte nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol den Schmp. 117—118°. Es ist identisch mit dem v. Saß'schen „1-Aethyl-pikrat (114—115°)". Der Mischschmelzpunkt lag bei 116—117°. Rechteckige lange Blättchen. Leicht löslich in Aceton, Benzol und Methylalkohol; schwerer in Wasser, Aether und Schwerbenzin; sehr schwer in Ligroin.

Benzylierung des 4.6-Dimethyl-tetrahydroindazol-3-carbonesters.

Aus 40 g Ester, 28 g Benzylchlorid und 4,6 Natrium in Alkohol wurden 48,3 g = 86% d. Th. Estergemisch vom $Siedep._{12}$ 210—250° erhalten. Hieraus gewann man durch Verseifung 43 g Säuregemisch, das gut getrocknet wurde.

Trennung des Säuregemisches durch Verestern.

In der üblichen Weise wurde das Säuregemisch mit der 10fachen Menge methylalkoholischer Salzsäure verestert. Man erhielt schließlich 35 g Ester (= 33,3 g Säure) und 9 g Säure.

4.6-Dimethyl-1-benzyl-tetrahyroindazol-3-carbonsäure-methylester.

Der Ester vom Sdp.$_{11}$ 242—243° wurde beim Verreiben mit Ligroin schnell fest. Schmp. 113—114° nach dem Umkristallisieren aus Benzin (70—80°). Feine Nädelchen. Leicht löslich in Aether, Alkohol, Aceton und Benzol; schwerer in Benzin und Methylalkohol; sehr schwer in Petroläther.

0,1154 g Sbst: 9,5 ccm N (17°, 751 mm).
$C_{18}H_{22}O_2N_2$. Ber. N 9,4. Gef. N 9,4.

4.6-Dimethyl-1-benzyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Aus dem Ester (113—114°) durch Verseifung erhalten. Die Säure wurde aus 75%iger Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 138—139°. Sechsseitige lange Tafeln. Leicht löslich in Alkohol und Aceton; schwerer in Aether, Eisessig und Schwerbenzin; sehr schwer in Wasser und Ligroin.

0,1227 g Sbst: 10,8 ccm N (19°, 746 mm).
$C_{17}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 9,9. Gef. N 9,9.

4.6-Dimethyl-2-benzyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Man kristallisierte die Säure aus 80%iger Essigsäure um und erhielt den Schmp. 160,5—161,5°. Die Säure kristallisiert in feinen weißen Nädelchen. Leicht löslich in Aether, Alkohol, Aceton und Benzol; schwerer in Eisessig und Schwerbenzin; sehr schwer in Wasser und Ligroin.

0,0809 g Sbst: 7,0 ccm N (17°, 746 mm).
$C_{17}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 9,9. Gef. N 9,8.

4.6-Dimethyl-1-benzyl-tetrahydroindazol.

Aus der Säure (139°) durch Abspaltung von Kohlendioxyd gewonnen. Sdp.$_{10}$ 188°. Ein helles dickflüssiges Oel. Ein Pikrat wurde nicht erhalten.

0,1335 g Sbst: 14,0 ccm N (20°, 746 mm).
$C_{16}H_{20}N_2$. Ber. N 11,7. Gef. N 11,7.

$d_4^{20,5} = 1{,}0412.$ $d_4^{20} = 1{,}042.$

$n_\alpha = 1{,}54855;$ $n_{He} = 1{,}55303;$ $n_\beta = 1{,}56392;$

$n_\gamma = 1{,}57354$ bei 20,5°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5488.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5533.$

Ber. für $C_{16}H_{20}N^{II}\,N\text{-}N^{\cdot C}\,F_4$ (240,18):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	73,07	73,58	1,68	2,74
Gef.:	73,33	73,82	1,69	2,74
EM:	+0,26	+0,28	+0,01	±0,00
$E\Sigma$:	+0,11	+0,12	+1%	±0%

4.6-Dimethyl-2-benzyl-tetrahydroindazol.

Aus der Säure (161°) durch Kohlendioxydabspaltung erhalten. Sdp.$_{10}$ 194°. Die Base wurde beim Abkühlen fest. Und da sie sich in allen Lösungsmitteln leicht löste, wurde das feste Produkt mit ganz wenig Ligroin verrieben und auf Ton abgepreßt. Der Schmelzpunkt lag dann bei 32—34°. Mit dem v. Saß'schen Präparat (36—37°) trat keine Depression auf.

0,1314 g Sbst: 13,5 ccm N (17°, 746 mm).
$C_{16}H_{20}N_2$. Ber. N 11,7. Gef. N 11,7.

$d_4^{20,5} = 1{,}0395.$ $d_4^{20} = 1{,}040.$

$n_\alpha = 1{,}54837;$ $n_{He} = 1{,}55285;$ $n_\beta = 1{,}56401;$

$n_\gamma = 1{,}57363$ bei 20,5°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}5486.$ $n_{He}^{20} = 1{,}5531.$

Ber. für $C_{16}H_{20}N^{II}\,N\text{-}N^{=C}\,F_4$ (240,18):

	M_α	M_D	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
	73,07	73,58	1,68	2,74
Gef.:	73,43	73,92	1,72	2,77
EM:	+0,36	+0,34	+0,04	+0.03
EΣ:	+0,15	+0.14	+2%	+1%

Mit Pikrinsäure fiel in ätherischer Lösung ziemlich schnell ein gelbes Pikrat aus. Schmp. 170—171°, aus Methyalkohol umkristallisiert. Es war identsich mit dem v. Saß'schen Präparat (172°). Leicht löslich in Aceton und Benzol; schwerer in Methylalkohol und Schwerbenzin; sehr schwer in Wasser, Aether und Ligroin. Das Prikrat kristallisierte in sechsseitigen Tafeln.

Kondensation des 3.5-Dimethyl-cyclohexanon-(1)-oxalesters-(2) mit Phenylhydrazin.

Man löste 12 g Phenylhydrazin in verdünnter Salzsäure auf und ließ die Lösung langsam in 25 g Hexanonoxalester und 150 ccm Alkohol eintropfen. Das Gemisch erwärmte sich stark. Man schüttelte längere Zeit kräftig durch und ließ noch 3 bis 4 Stunden stehen. Es hatte sich dann ein rötlichgelbes Oel ausgeschieden, das abgetrennt wurde. Die alkoholische Lösung wurde vom Alkohol befreit und ausgeäthert. Oel und Aetherauszug wurden dann vereinigt und mit Soda, Wasser und verdünnter Essigsäure gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde im Vakuum destilliert. Man erhielt dabei die Fraktionen:

1. 2 g 120—175°
2. 13 g 205—233°
3. 17 g 233—241°.

Die Fraktion (1) bestand zum großen Teil aus nicht umgesetztem Hydrazinhydrat. Man gewann also 30 g Estergemisch. Ausbeute 91% der Theorie.

Durch Verseifung wurden 28 g Säuregemisch erhalten, das in bekannter Weise getrennt wurde.

Trennung des Säuregemisches durch Verestern.

Nach dreimaliger Veresterung konnten im ganzen 21,5 g Ester (= 20,4 g Säure) erhalten werden. Unverestert blieben 7,0 g Säure.

4.6-Dimethyl-1-phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-methylester.

Der erhaltene Ester wurde im Vakuum destilliert und siedete unter 11 mm Druck bei 240°. Das gelbliche zähe Oel wurde beim Verreiben mit Ligroin fest und darauf aus Benzin (30—50°) umkristallisiert. Schmp. 87—88,5°. Feine Nädelchen, die in allen Lösungsmitteln außer Ligroin leicht löslich sind.

0,0819 g Sbst: 7,1 ccm N (15°, 755 mm).
$C_{17}H_{20}O_2N_2$. Ber. N 9,9. Gef. N 9,9.

4.6-Dimethyl-1-phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Durch Verseifung des Esters erhalten und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 192,5—193,5°. Feine Nädelchen. Leicht löslich in Alkohol, Aceton und Benzol; schwerer in Aether, Eisessig und Schwerbenzin; sehr schwer in Wasser und Ligroin.

0,1009 g Sbst: 9,1 ccm N (15°, 755 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 10,4. Gef. N 10,4.

4.6-Dimethyl-2-phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure.

Die nach der Veresterung zurückgewonnene Säure wurde aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 220° unter Zersetzung. Feine Nädelchen. In Eisessig schwerer löslich als das Isomere; die übrigen Löslichkeitsverhältnisse sind dieselben.

0,0924 g Sbst: 8,3 ccm N (15°, 755 mm).
$C_{16}H_{18}O_2N_2$. Ber. N 10,4. Gef. N 10,4.

4.6-Dimethyl-1-phenyl-tetrahydroindazol.

Die 1-Phenylbase wurde aus der zugehörigen Säure (193°) durch Kohlendioxydabspaltung erhalten und siedete roh unter 10 mm Druck bei 186—189°. Die reine Base ging bei 187° konstant über. Das schwach gelbliche zähe Oel wurde beim Verreiben mit Ligroin fest. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin lag der Schmelzpunkt bei 71—72°. Der Körper zeigte mit dem v. Saß'schen Präparat (71—72°) keine Depression. Das Perchlorat fiel erst nach längerem Kratzen aus und schmolz roh bei 178—181°. Aus Eisessig dreimal umkristallisiert: Schmp. 183—184°. Es war mit dem v. Saß'schen Perchlorat (177—178°) identisch. Kristallines weißes Pulver. Leicht löslich in Alkohol; schwerer in Aether, Benzol und Eisessig.

4.6-Dimethyl-2-phenyl-tetrahydroindazol.

Die Base wurde in der gleichen Weise aus der Säure (220°) dargestellt. $Sdp._{10}$ 191°. Das schwach gelbliche, dickliche Oel konnte nicht zum Erstarren gebracht werden. Das Perchlorat fiel sofort aus und schmolz nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 202—203°. Mit dem v. Saß'schen Präparat (199—200°) gab es keine Depression. Feine ver-

filzte Nädelchen. Leicht löslich in Alkohol; schwerer in Aether, Benzol und Eisessig. In Eisessig ist es bedeutend schwerer löslich als das Isomere.

Quartäre Tetrahydroindazoliumsalze und ihre Spaltung.

Die Darstellung der quartären Salze ist schon beim 7-Methylhomologen beschrieben worden. Auch ihre Reinigung, Spaltung und Trennung der erhaltenen Spaltprodukte ist ganz die gleiche.

1. Anlagerung von Jodmethyl an die isomeren N-Methyltetrahydroindazole.

Das 1.4.6-Trimethyl- und 2.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazol wurden mit überschüssigem Jodmethyl 4 Stunden lang auf 100° erhitzt. Beide Isomeren lieferten dasselbe Jodmethylat vom Schmp. 155,5—157°, wie durch Mischschmelzpunkt festgestellt wurde. Das schwach gelbliche kristalline Pulver ist leicht löslich in Alkohol und Wasser; sehr schwer löslich in Aether. v. Saß hatte das Jodmethylat nur als Oel erhalten.

Bei der Spaltung wurden 0,9 g Spaltprodukt erhalten, das mit 1,2 g Pikrinsäure in ätherischer Lösung fraktioniert ausgefällt wurde:

1.	0,45 g	171—173°	Blättchen
2.	0,3 g	173—175°	
3.	0,3 g	153—164°	
4.	0,45 g	141—143°	feine Nadeln (aus der Mutterlauge)
5.	0,05 g	126—131°	
6.	0,15 g	140—150°	

Durch Umkristallisieren der Fraktionen 1—3 und 4—6 aus Methylalkohol wurden zwei Pikrate vom Schmp. 176—177° und 144—145° gewonnen. Das Verhältnis war 3 : 2. Es war also 1-Methyl- und 2-Methyl-derivat entstanden, wie die entsprechenden Mischschmelzpunkte mit den reinen Pikraten zeigten.

2. Jodbenzylat des 1.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazols.

Das quartäre Salz wurde nach 12stündigem Erhitzen der Komponenten als gelbliches zähes Oel erhalten und konnte nicht zum Erstarren gebracht werden.

Das bei der Spaltung entstandene, rötlichgelbe Oel wurde nach der üblichen Reinigung in das Pikrat verwandelt, das roh bei 165—169° schmolz. Nach dem Umkristallisieren aus Methylalkohol lag der Schmelzpunkt bei 175—176° und zeigte mit reinem 1-Methyl-pikrat (176—177°) keine Depression. In den Mutterlaugen konnte das Isomere nicht nachgewiesen werden. Es war nur das 1-Methyl-derivat entstanden.

3. Jodmethylat des 4.6-Dimethyl-2-benzyl-tetrahydroindazols.

Wie das Jodbenzylat des 1.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazols war das vorliegende Jodmethylat ebenfalls ein gelbliches zähes Oel, das bei der Spaltung das gleiche Ergebnis lieferte. Man konnte nur das Pikrat des 1-Methyl-derivates (175—176°) nachweisen.

4. Jodbenzylat des 2.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazols.

Man erhitzte die Komponenten 3 Stunden im Rohr auf 100° und kristallisierte das feste quartäre Salz aus einem Alkohol-Aethergemisch (1 : 4) um. Das weiße kristalline Pulver schmolz bei 119,5—120,5° und zeigte mit dem v. Saß'schen Präparat (119—120°) keine Depression. Leicht löslich in Wasser und Alkohol; sehr schwer in Aether.

Das bei der Spaltung erhaltene Produkt wurde in ätherischer Lösung mit Pikrinsäurelösung fraktioniert ausgefällt. Man erhielt folgende Fraktionen:

1. 0,3 g 169—171°
2. 0,25 g 143—145°
3. 0,1 g 128—131° (aus der Mutterlauge)

Durch Umkristallisieren aus Methylalkohol wurden die einzelnen Fraktionen weiter zerlegt und schließlich ungefähr gleiche Mengen zweier Pikrate erhalten: 176—177° (Blättchen)
145—146° (Nadeln).

Die Mischschmelzpunkte mit den entsprechenden 1-Methyl- und 2-Methyl-pikraten zeigten Identität an. Bei der Spaltung waren also beide N-Methyl-isomeren im Verhältnis 1:1 entstanden.

5. Jodmethylat des 4.6-Dimethyl-1-benzyl-tetrahydroindazols.

Das quartäre Salz schmolz nach dem Umkristallisieren aus einem Alkohol-Aethergemisch (:4) bei 119,5—120,5° und war mit dem Jodbenzylat des 2.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazols identisch. Die Spaltung konnte nur mit einer kleinen Menge durchgeführt werden, lieferte aber ein mit der soeben beschriebenen Spaltung des 1-Benzyl-2-methyl-jodids übereinstimmendes Ergebnis. Das 1-Methyl- und 2-Methyl-derivat waren im Verhältnis von etwa 1 : 1 gebildet worden.

6. Jodaethylat des 1.4.6-Trimethyl-tetrahydroindazols.

Das quartäre Salz wurde als rötlichgelbes zähes Oel erhalten. Es konnte in keiner Weise zum Erstarren gebracht werden. Auch Lösen in Wasser und Entfernen des ausgeschiedenen Jods durch mehrmaliges Ausäthern führte zu keinem helleren und reineren Produkt, da es sich an der Luft und auch beim Eindampfen der wässrigen Lösung immer wieder rötlich färbt.

0,2172 g Sbst: 6,6 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

$C_{12}H_{21}N_2J$. Ber. J 39,7. Gef. J 38,6.

Die Spaltung lieferte 0,7 g Basengemisch, das mit 0,95 g Pikrinsäure in ätherischer Lösung fraktioniert ausgefällt wurde:

1. 0,27 g 155—165°
2. 0,12 g 133—145°
3. 0,33 g 100—107°
4. 0,02 g 115—117°
5. 0,18 g 111—113° (Mutterlauge).

Summe: 0,92 g Pikrat.

Durch weiteres fraktioniertes Umkristallisieren aus Methylalkohol konnten diese Fraktionen in folgende drei zerlegt werden:

1. 0,30 g 173—175 ° (1-Methylderivat)
2. 0,16 g 135—137 ° (1-Aethylderivat)
3. 0,46 g 114—118 ° (2-Aethylderivat).

Die Gewichte sind hierbei auf die Summe 0,92 g Pikrat berechnet worden. Die entsprechenden Mischschmelzpunkte mit dem 1-Methyl- (176—177 °), 1-Aethyl- (138 °) und 2-Aethyl-pikraten (117—118 °) lagen bei:

174—175,5 °
135—137 °
114—117,5 °.

Damit ist ihre Identität bewiesen. Das Verhältnis war 2 : 1 : 3.

7. Jodmethylat des 4.6-Dimethyl-1-aethyl-tetrahydroindazols.

Die Komponenten wurden in berechneter Menge 3 Stunden lang auf 100 ° erhitzt. Das feste Salz wurde mehrmals umgefällt und im Exsikkator getrocknet, da es an der Luft leicht Feuchtigkeit anzieht und zerfließt. Weiße schuppige Kristalle vom Schmp. 116—118 °. Leicht löslich in Wasser und Alkohol, sehr schwer in Aether.

0,1548 g Sbst: 4,85 ccm $\frac{n}{10}$ $AgNO_3$.

$C_{12}H_{21}N_2J$. Ber. J 39,7. Gef. J 39,8.

Das Spaltprodukt gab bei der fraktionierten Fällung folgende Prikate:

1. 0,25 g 162—166 °
2. 0,10 g 150—160 °
3. 0,20 g 134—135 °
4. 0,15 g 117—135 °
5. 0,05 g 117—125 ° (Mutterlauge).

Die weitere Zerlegung der einzelnen Fraktionen erfolgte wieder durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Methylalkohol. Es wurden erhalten:

1. 0,33 g 174—175 ° (1-Methylderivat)
2. 0,32 g 134—135 ° (1-Aethylderivat)
3. 0,10 g 123—131 ° (2-Methylderivat?).

Die Mischschmelzpunkte mit den zugehörigen reinen 1-Methyl-, 1-Aethyl- und 2-Methyl-pikraten lagen bei:

175—176 °, rein 176—177 °
136—138 °, „ 138—138,5 °
133—141 °, „ 145—146 °.

Die dritte Fraktion konnte nicht reiner erhalten werden. Ob wirklich das 2-Methyl-pikrat oder ein Gemisch von 1-Methyl- und 1-Aethyl-pikrat vorlag, konnte nicht völlig sicher nachgewiesen werden. Auf Grund der Löslichkeit des Pikrates muß die Substanz aber ein 2-N-Alkyl-pikrat gewesen sein.

1-Methyl-, 1-Aethyl- und (2-Methyl- ?)-derivat waren im Verhältnis von etwa 3 : 3 : (1 ?) entstanden.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. K. v. Auwers,

sage ich ganz besonders herzlichen Dank sowohl für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und die mir dabei zuteil gewordene Unterstützung als auch für sein mir jederzeit bewiesenes Wohlwollen.

Meinen sämtlichen akademischen Lehrern sei an dieser Stelle ebenfalls herzlichst gedankt.

Lebenslauf.

Am 20. Oktober 1901 wurde ich, Friedrich Wilhelm Johannes Conrad, in Leipzig als Sohn des Bäckermeisters Wilhelm Conrad und seiner Ehefrau Anna, geb. Ronniger, geboren. Ich bin preußischer Staatsangehöriger und evangelisch.

Nach dreijährigem Besuch der Volksschule zu Spremberg/Lausitz kam ich auf die Vorschule, ein Jahr später, Ostern 1912, auf das Realgymnasium zu Spremberg, das ich Ostern 1918 verließ, da meine Eltern nach Cottbus übersiedelten. Von da ab besuchte ich die Oberrealschule zu Cottbus, wo ich am 15. März 1922 das Reifezeugnis unter Befreiung von der mündlichen Prüfung erhielt.

Ich studierte dann Chemie an der Philipps-Universität zu Marburg und bestand dort am 26. Februar 1925 das erste, am 17. Juni 1926 das zweite Verbandsexamen. Die vorliegende Arbeit wurde im Januar 1928 abgeschlossen.

Das Rigorosum bestand ich am 7. März 1928. Vom 1. Mai 1928 an bin ich als Liebig-Assistent am Chemischen Institut der Universität Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:
v. Auwers, Strecker, Thiel, Weigel, Schaefer, Take †, Fraenkel, Hensel, Anschütz, Krollpfeiffer, Wittig, Ziegler.